全国医学高职高专规范教材
供 临 床 医 学 专 业 用

细胞生物学及遗传学

主　编　陈可夫
副主编　杜红英
编　者　（以姓氏笔划为序）
方华舟　朱德艳
杨　进　廖云姣

湖北科学技术出版社

临床医学专业教材编审委员会

内容摘要

细胞生物学与遗传学正处于当代生命科学发展的前沿，知识更新速度极快。编者在编写本书时在内容上做了更大的调整，选编了医学生和一般医务工作者迫切需要学习的、与工作联系比较紧密、比较重要、比较新颖的相关理论和知识，其内容包括：细胞的特征、细胞膜与细胞表面、细胞内膜系统、细胞核与染色体、细胞增殖、遗传的基本规律与遗传病以及遗传病的诊断与防治等。在编写中尽量淡化学科的系统性，强化知识的系统性、完整性。

在编写方法上，改变了一般生物学教科书中以结构说明功能的编写形式，本书精心进行了设置，以功能体系为主线，从细胞膜到遗传病的发生贯穿一气，从而帮助读者对各知识点进行比较、鉴别和梳理，并能辨证地认识细胞与遗传生命现象。

在编写形式上，每章均安排有知识要点，对将要讨论的内容和问题进行了概括。每章后面都有综合思考题，以便于读者的阅读和掌握重点。

目　录

上篇　细胞生物学

下篇　遗传与遗传病

第一章

概　述

知识要点

1. 细胞生物学与遗传学发展动态与趋势。
2. 氨基酸和蛋白质的结构、性质和功能间的依存关系。
3. 核酸的化学本质及 DNA 和 RNA 在组分、结构和功能上的差异。

细胞生物学是研究细胞生命活动基本规律的科学。它是在细胞、细胞超微结构和分子水平等不同层次上，以研究细胞结构、功能及生命活动为主的基础学科。

细胞的形态与结构、细胞的代谢、细胞的增殖与分化、细胞的遗传与变异、细胞的衰老与死亡、细胞的起源与进化、细胞的兴奋与运动、细胞的信息传递等等是细胞生物学研究的主要内容。细胞的识别、细胞的免疫、细胞工程等是近年细胞生物学中新发展起来的领域。细胞分子生物学是当前细胞生物学发展的主要方向。

新技术的建立，原有技术的改进，老技术的重新组合，必将导致科学的发展。细胞遗传学(cytogenetics)的应运而生就是一个例证。医学上许多基本问题，谋求细胞生物学予与解决。如：癌细胞的生物学特性及其发生的机理；人体衰老的细胞与生物大分子的关系；人类染色体疾病的致病原因；人类计划生育的理论基础和应用；人体正常细胞的大量培养技术；细胞杂交瘤技术获得的单克隆抗体在临床诊断和治疗中的应用等，也是最好的证明。细胞生物学与遗传学在医学科学中十分重要，认真学好和扎实掌握本教材基础理论和实验方法，以便深入探索医学科学中的许多尚不为人们所了解的疑难杂症。

第一节　细胞生物学与遗传学的发展简史、动态和发展趋势

细胞生物学与遗传学的形成和发展经历了相当长的过程，从人类第一次发现细胞到现在已有 300 多年的历史。细胞生物学是随着技术手段的创新和理论上的突破，逐渐形成了独特的、完整的理论体系和实验手段，根据其发展水平，可分为以下几个阶段。

一、细胞学说的创立

1665 年 Roberr Hook 应用自己研制的简陋显微镜观察软木塞薄片时，发现了许多蜂

窝状小室，称为 cell。真正观察到活细胞的是 Leeuwenhook，他于 1667 年应用自己磨制的透镜组装成的高倍显微镜观察了池塘水中的原生动物、人类和哺乳动物的精子以及鲑鱼红细胞的核。

一个世纪后，Brown(1831)在植物表皮细胞首先发现细胞核和核仁。Schleiden 和 Schwann 在 1838～1839 年根据自己的观察以及总结前人的工作，提出了细胞学说，认为“一切生物，从单细胞生物到高等动物和植物都是由细胞组成的；细胞是生物形态结构和功能活动的基本单位。”Virchow(1855)提出“一切细胞只能来自原来的细胞”的论点。此外，他还提出机体的一切病理现象都是基于细胞的损伤，他的这些观点是对细胞学的重要补充。

二、细胞学与遗传学的发展简史

细胞学说建立后，掀起了对多种细胞进行广泛观察与描述的热潮，各主要的细胞器和细胞分裂活动被发现，构成了细胞学的经典时期。Schultze(1861)认为动物细胞内的肉样质和植物细胞内的原生质具有相同的意义，并提出了原生质理论。

Remak(1841)观察到鸡胚血球细胞的直接分裂，其后，Flemming(1880)在动物细胞中发现了间接分裂，1882 年他把观察细胞的直接分裂称为有丝分裂(amitosis)，间接分裂称为无丝分裂(mitosis)。1883 年 Van Beneden，1886 年 Strasburger 又分别在动物细胞和植物细胞中看到了减数分裂(meiosis)。

由于发明了保存细胞结构的固定液和采用了染色技术，又在细胞内相继观察到了几种重要的细胞器。1883 年 Van Beneden 和 Boveri 看到了中心体，1898 年 Benda 发现了线粒体，1898 年 Golgi 研究看到了高尔基体。

1902 年 Boveri 和 Sutton 不谋而合地同时提出了染色体遗传理论，把染色体的行为同 Mendel 的遗传因子联系起来，1910 年 morgan 根据他对大量果蝇的研究实验，证明遗传因子位于染色体上，提出了基因学说。这样便使细胞学与遗传学结合起来，形成了细胞遗传学。

细胞遗传学是在细胞水平的染色体遗传学学说的基础上发展起来的，从染色体的结构和行为方面研究染色体的遗传机制及其规律，研究人类染色体的结构、畸变类型、畸变发生频率及其与疾病的关系。目前已认识到，100 余种染色体畸变综合征和 10 000 余种罕见的异常核型，随着新技术的不断应用，细胞遗传学将对染色体的分子结构及其缺陷有更细微的认识。生化遗传学是遗传学的一个重要组成部分，主要是应用生物化学的方法，研究遗传物质的理化性质、蛋白质的生物合成、机体代谢的调控、基因突变及其机制等。这使人们认识到，分子水平的遗传物质异常将导致分子病或遗传性代谢病。近年来，随着分子生物学的理论和技术的广泛应用，人们对遗传病的本质有了更深刻的认识，为遗传病的基因治疗奠定了基础。

三、细胞学和遗传学的研究动态与发展趋势

随着自然科学中的数学、物理学、化学等的广泛而深入地渗透到生命科学的各个领

域，使得对细胞学和遗传学的研究不断向微观世界深入。同时，由于实验手段的日益现代化，加速了细胞生物学和遗传学的研究进程，使其成为整个生命科学中发展最快的分支学科之一。

20 世纪 50 年代中期，电子显微镜与超薄切片技术相结合，产生了细胞超微结构学这一新兴领域，从而加深和拓宽了人们对细胞的认识。不仅对已知的细胞结构，诸如线粒体、高尔基体、细胞膜、核膜、核仁、染色质与染色体的了解出现了全新的面貌，而且发现了一些新的重要的细胞结构，如内质网、核糖体、溶酶体、核孔复合体与细胞骨架体系等等，为细胞生物学和遗传学的早期形成奠定了良好基础。此外，生物化学与细胞学的相互渗透与结合，细胞生物化学这一领域的快速发展，使人们对细胞的结构与功能相结合的研究水平达到了前所未有的高度。由于超微结构学与细胞生物化学这两个领域的蓬勃发展，积累了丰富的资料，人们对细胞的概念也发生了极大的变化，逐渐认识到细胞的知识是各生物学科的共同基础知识。更由于科学家将分子生物学的概念与技术引进细胞学，为细胞生物学这门学科的最后形成与建立开创了全新局面。

细胞生物学主攻方向的另一侧面是在分子水平上探索细胞的基本生命规律，把细胞看成是物质、能量、信息过程的结合。重组 DNA 技术、转基因技术、基因定位、基因克隆、基因测序技术，尤其是以全球科学家合作为标志的“人类基因组计划”、“脑的十年计划”都使生命科学研究达到了历史的顶峰。

遗传学与医学相互结合，互相渗透，从而建立了医学遗传学，该学科主要是由细胞遗传学和生化遗传学组成。其基本任务是揭示遗传病的遗传规律和发病机制，制定诊断和防治措施。充分运用细胞遗传学的方法，弄清楚了染色体畸变的机制，发现了一大批染色体异常综合征，对染色体缺失、倒位、重复等的形成机制有了明确的认识，特别是随着染色体显带技术、姐妹染色单体互换技术和高分辨显带技术的应用和发展，为研究各种遗传病及与遗传相关疾病的染色体畸变提供了诊断工具。随着生化实验技术和分析方法的发展，提高了对分子病和遗传性代谢疾病的研究和临床诊断水平，所发现的病种由 20 世纪初少数几种扩大到数百种。在对人类遗传疾病的研究中，人们越来越清楚地认识到，只有从基因水平去研究，才能找到致病的根本原因，也才能对遗传病进行最有效的防治。随着重组 DNA 技术和 PCR 技术的发展和广泛运用，必将导致医学遗传学领域中的一次深刻的革命，使之取得突飞猛进的发展。

第二节 生物大分子

辩证唯物主义者认为，自然界中的一切现象，都是物质运动的表现形式。地球上的生物和非生物都是由物质组成的，生物所表现的各种生命现象，则是物质运动的高级形式。

生物界除病毒、类病毒外，所有生物都是由细胞组成的。构成细胞的全部生命物质为原生质(protoplasm)，其主要组成成分是核酸和蛋白质，它是细胞生命活动的主要物质基础。分析原生质的化学成分，发现它们都由 C、H、O、N、P、S、Ca、Cl、K、Na、Mg、Fe 等元素组成，其中 C、H、O、N 四种元素含量约占细胞的 90%。此外还有 Cu、Zn、I、Ba、Mn 等微量元素，这些元素含量虽少，但在细胞的代谢中有重要的作用，如缺碘会引起甲状腺肿

大(俗称粗脖子病)。组成原生质的各种元素在无机界中都能找到,说明生物与非生物有共同性,生命的物质基础来源于非生命物质。各种元素在生物体内并非单独游离状态,而是以化合物形式存在的,构成了无机化合物和有机化合物两大类。无机化合物主要包括水和无机盐类,有机化合物主要包括糖类、脂类、蛋白质,核酸等,其中核酸、蛋白质因分子量巨大,故称为生物大分子(biologicalmacromolecule)。

一、蛋　白　质

蛋白质(protein)是一类复杂的生物大分子,是维持生命过程的重要物质,也是细胞中含量最多的有机成分,约占细胞干重的50%或更多。它们的化学组成主要为C、H、O、N四种元素,有的蛋白质含有S,有的蛋白质含有P和其他元素如Fe、I等。

(一)蛋白质的分子组成

各种蛋白质水解后都产生氨基酸(aminoacid),所以氨基酸是构成蛋白质的基本单位。组成蛋白质的氨基酸有20种,每一种氨基酸均含有一个羧基($-COOH$)、一个氨基($-NH_2$)和一条侧链($-R$),这三者都连接在同一个碳原子上(被称为α—碳原子),α—碳原子还与一个氢原子相连。氨基酸的通式如图1—1所示。

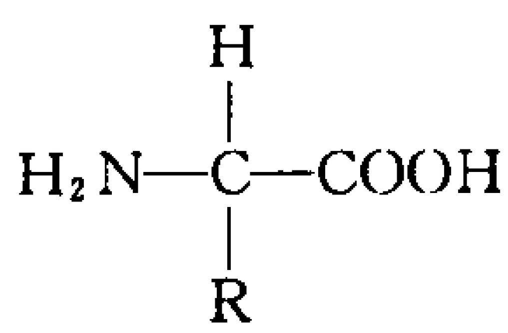
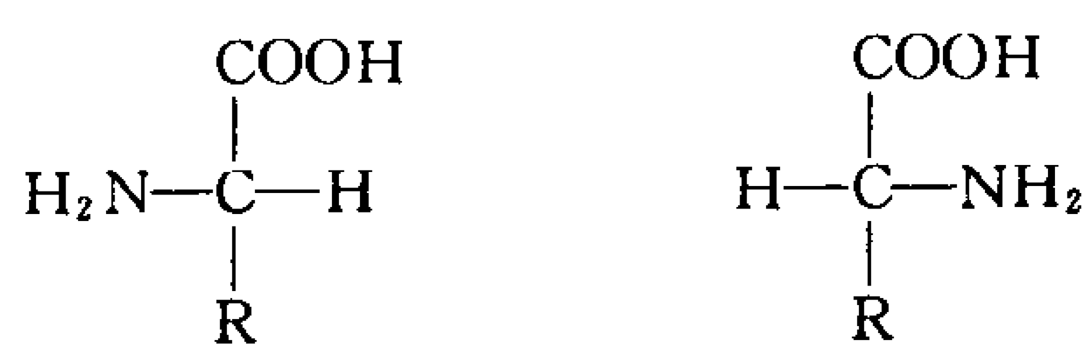


图1—1　氨基酸分子结构通式

在所有氨基酸中,除甘氨酸的侧链($-R$)为氢原子外,其余氨基酸的R基团或为羟基($-OH$),巯基($-SH$)、烃基($-CH_2-$)、氨基($-NH_2$)、羧基($-COOH$)不等(表1—1)。侧链的不同使氨基酸具有不同的理化性质,如电荷的正负性、酸碱性、亲水性等。

在溶液中,氨基酸分子中的氨基($-NH_2$),可以接受一个质子(H^+),变为$-NH_3^+$带正电荷,故氨基为碱性;羧基($-COOH$)可以供出一个质子(H^+),变为$-COO^-$,带负电荷,故羧基为酸性。一个氨基酸分子中既有氨基,又有羧基,为两性离子。由于一个氨基酸分子中氨基和羧基的比例不同,故有的氨基酸为中性,有的为碱性,有的为酸性。氨基酸的α碳原子与四个不同的基团相接(除甘氨酸外)氨基酸分子就出现不对称性,因而形成两种光学异构体,即左旋(L-型)和右旋(D-型)两种类型(图1—2)。人体蛋白质中所含氨基酸全为L-型。



L—α—氨基酸　　D—α—氨基酸

图1—2　氨基酸的两种光学异构体

表 1—1 不同氨基酸结构比较

种类	甘氨酸	丝氨酸	半胱氨酸	缬氨酸
相同部分	$H_2N-\underset{\vert}{\overset{H}{C}}-COOH$	$H_2N-\underset{\vert}{\overset{H}{C}}-COOH$	$H_2N-\underset{\vert}{\overset{H}{C}}-COOH$	$H_2N-\underset{\vert}{\overset{H}{C}}-COOH$
不同部分	$\overset{\vert}{H}$	$H-\underset{OH}{\overset{\vert}{C}}-H$	$H-\underset{SH}{\overset{\vert}{C}}-H$	$\underset{CH_3\quad CH_3}{\overset{\vert}{CH}}$

（二）蛋白质的分子结构

组成蛋白质的氨基酸虽然只有 20 种，但一个蛋白质分子所含氨基酸的数目却各不相同，少的几十种，多的可达几万个乃至几十万个。氨基酸在组成蛋白质的时候，首先相互连接成多肽，然后由一条或几条多肽构成具有一定空间结构的蛋白质分子。

1. 肽键与多肽链

一个氨基酸分子中的 α—羧基和另一个氨基酸分子中的 α—氨基，脱水缩合形成的化学键称肽键(peptide bond)，这个化合物叫二肽(图 1—3)。

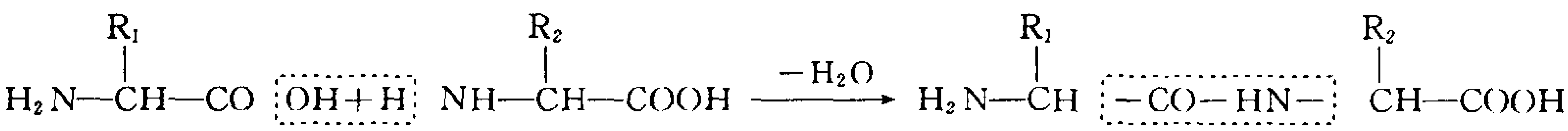


图 1—3 肽键的结构

二肽再与第三个氨基酸分子缩合就形成三肽。以此类推，可以形成四肽、五肽以至多肽(图 1—4)，所以说蛋白质是氨基酸的聚合体。多肽分子形态为链状，故称为多肽链(polypcptide chain)。

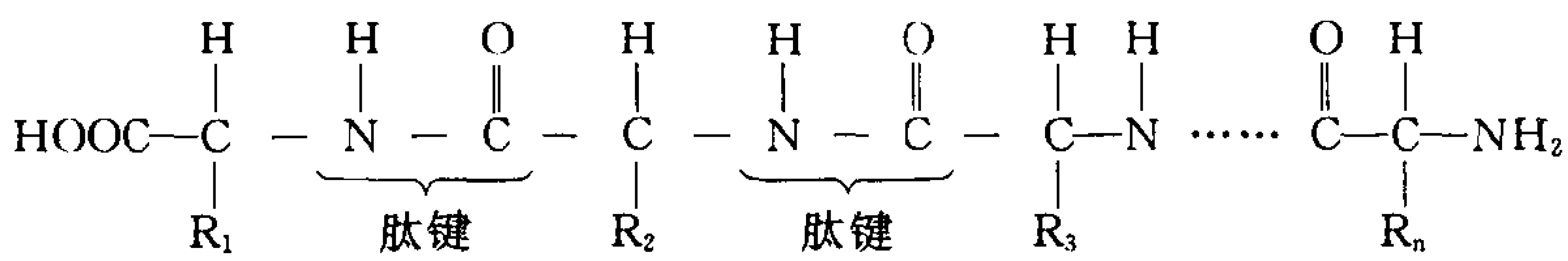


图 1—4 多肽链的结构

2. 蛋白质的分子结构

多肽链是蛋白质分子的骨架，即主链。从主链上伸出的一些基团，称为侧链。一个蛋白质分子可以由一条多肽链组成，也可以由两条或两条以上的多肽链组成。这些多肽链可以是相同的，也可以是不同的。如牛胰岛素是由 51 个氨基酸组成两条多肽链构成的；而人类的血红蛋白是由 574 个氨基酸形成四条多肽链构成的。构成蛋白质分子的多肽链，并非呈线形伸展状态，也不是位于同一平面内，而是通过各种化学键、作用力，自身螺旋、折叠成特定的立体空间结构。蛋白质分子只有形成特有的空间结构以后，才具有生物学功能。蛋白质分子的空间结构具有相对不稳定性，易受温度、酸碱度、重金属离子等各

种因素的影响而发生变化，引起分子构型改变，称为变构。

不同的蛋白质由于组成中的氨基酸种类、数目、排列顺序以及空间结构的不同，加上蛋白质与糖类、脂类或核酸等结合成复合物，使蛋白质表现出各种特异性的区别，从而构成种类繁多、结构各异的蛋白质。迄今为止，蛋白质是物质世界中种类最多、结构最复杂、功能最微妙的一类物质。蛋白质种类的多样性，是生物种类多样性和生命现象复杂性的物质基础。

（三）蛋白质在机体中的分布和作用

分析表明，动物组织中含蛋白质较多，在新鲜组织中约占重量的20%左右。人体蛋白质含量占组织干重的45%，其中肌肉与内脏中含量较多，骨骼、牙齿及结缔组织中含量较少。蛋白质在机体中有极其重要的作用。首先，蛋白质是构成细胞和生物体的主要物质。

蛋白质是构成细胞膜、细胞质、细胞核的主要成分。人和动物肌肉的主要成分是蛋白质，红细胞中输送氧和二氧化碳的血红蛋白也是蛋白质。

其次，有些蛋白质是调节细胞和生物体新陈代谢作用的重要物质。调节生命活动的许多激素是蛋白质，催化各种化学反应的酶也是蛋白质。

此外，有些蛋白质起运输作用，在细胞膜上或细胞内运载小分子或离子。有些蛋白质构成抗体，对机体起防御作用；有的蛋白质充当受体，有信号传导作用等。

蛋白质是胶体状态的物质，在水溶液中，其分子表面有许多亲水的极性基团，如$-NH_2$、$-COOH$、$-OH$、$-SH$等，能与水发生水合作用而形成一层水化膜，防止蛋白质分子彼此聚集。又因蛋白质是两性电解质，在等电点以外的任何pH值溶液中，蛋白质颗粒都带有相同电荷而互相排斥，而使蛋白质溶液具有分散性好、稳定性强的胶体性质，成为各种物质代谢的最理想的空间环境。

二、酶

（一）酶的概念

生物体内随时都在进行着一系列复杂有序的化学反应，这些反应是在生物催化剂——酶的作用下进行的。酶(enzyme)是活细胞内产生的能在体内体外起催化作用的蛋白质。最新研究表明，某些核糖核酸(RNA)分子也具有酶的功能。

有的酶完全由蛋白质组成，如消化酶类；有的酶则由蛋白质和非蛋白质的辅助因子结合而成，这类酶称为结合酶，如脱氢酶类。辅助因子在催化反应中，作为底物的某种原子或基团的载体而起作用。维生素是许多辅助因子的成分，故维生素是人和动物不可缺少的物质。

（二）酶的基本特性

酶与一般的化学催化剂相比具有以下基本特性：

(1)高度的专一性酶对其作用的底物具有严格的选择性,这就是酶的专一性。每一种酶只能催化一种或一类底物的化学反应,而对别的底物无催化作用。如淀粉酶只能催化淀粉水解,而不能催化蛋白质水解;麦芽糖酶只能催化麦芽糖水解为葡萄糖,而对其他的糖则不起催化作用。

(2)高度的催化效能酶的催化效率高,比一般化学催化剂可高 $10^6 \sim 10^{10}$ 倍。只需少量的酶就可以起到很强的催化作用,且反应速度很快。如 1 份淀粉酶能够催化 100 万份的淀粉水解成麦芽糖。

(3)高度的不稳定性酶的催化活性依赖于酶蛋白的特殊空间结构,酶蛋白的空间结构主要是由一些弱的化学键或作用力维持的,所以易受温度、酸碱度、重金属离子等因素的影响而改变。酶空间结构的易变性必然导致酶催化效能的不稳定性。

三、核 酸

核酸(nucleic acid)是细胞内最重要的生物大分子,它是生物遗传信息的载体,控制着蛋白质的生物合成,对生物的生长、发育、繁殖、遗传和变异等各种生命活动起着主导作用。地球上所有的生物都含有核酸。

(一)核酸的组成

核酸是由数十个至数百万个核苷酸聚合而成的复杂化合物。核苷酸是组成核酸的基本单位。每个核苷酸由磷酸、戊糖和含氮碱基(简称碱基)组成。戊糖为五碳糖,有核糖和脱氧核糖两种。碱基有嘌呤碱、利嘧啶碱两类。嘌呤碱有腺嘌呤(符号为 A),鸟嘌呤(符号为 G)两种;嘧啶碱有胞啼啶(符号为 C)、胸腺嘧啶(符号为 T)、尿嘧啶(符号为 U)三种。戊糖与碱基构成的化合物称为核苷,核苷与磷酸构成的化合物称为核苷酸(图 1—5)。

核酸→n 单核苷酸(DNA 或 RNA)
- 核苷
  - 戊糖
    - 核糖
    - 脱氧核糖
  - 碱基
    - 嘌呤碱(A、G)
    - 嘧啶碱(C、T、U)
- 磷酸

图 1—5 核苷酸的组成

(二)核酸的种类与分布

生物体内的核酸可分为两大类:一类是核糖核酸(ribonucleic acid,简写为 RNA),一类是脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,简写为 DNA)。现已证实,除 RNA 病毒外,所有真核细胞、原核细胞和 DNA 病毒都是以 DNA 作为遗传信息的载体。真核细胞的 DNA 主要存在于细胞核内,与蛋白质结合成复合体,称为染色质,原核细胞无明显的细胞核结构,其 DNA 可能集中于细胞内某一特定的区域,但不与蛋白质结合。病毒中的核酸一般都构成病毒颗粒的核心。此外,动植物细胞质内的线粒体和叶绿体也含少量的

DNA。RNA 主要存在于细胞质中，约占 RNA 总量的 90%，其余 10%分布于细胞核内，是构成核仁的主要成分。核基质及染色质中的 RNA 含量甚微。RNA 的主要作用是与蛋白质的生物合成密切相关。实验表明，凡是生长旺盛、分泌功能活跃的细胞，其蛋白质合成都很旺盛，细胞内都含有大量的 RNA。核酸的各种功能已经从分子水平上得到证实。

DNA 与 RNA 组成上最主要的区别有二：第一，它们分子中所含的戊糖不同。RNA 含的是核糖，DNA 含的是脱氧核糖。第二，它们分子中的嘧啶碱不同（表 1－2）。RNA 中含有尿嘧啶（U），DNA 中含有胸腺嘧啶（T）。

表 1－2　组成 RNA 和 DNA 的核苷酸种类和名称

类别	核苷酸的组成	核苷酸的种类和名称
RNA	磷酸	腺嘌呤核苷酸（符号为 AMP）
	核糖	鸟嘌呤核苷酸（符号为 GMP）
	碱基：A、G、C、U	胞嘧啶核苷酸（符号为 CMP）
		尿嘧啶核苷酸（符号为 UMP）
DNA	磷酸	腺嘌呤脱氧核苷酸（符号为 dAMP）
	脱氧核糖	鸟嘌呤脱氧核苷酸（符号为 dGMP）
	碱基：A、G、C、T	胞嘧啶脱氧核苷酸（符号为 dCMP）
		胸腺嘧啶脱氧核苷酸（符号为 dTMP）

（三）核酸的结构与功能

1. DNA 的结构与功能

（1）DNA 的结构：美国科学家沃森（Watson）和英国科学家克里克（Crick）于 1953 年提出 DNA 双链螺旋结构模型，该模型已被世界公认。该结构模型认为：DNA 分子由两条脱氧核苷酸长链构成，这两条长链方向相反、互相干行，围绕一根想像中的轴盐旋成双螺旋结构；DNA 分子中的脱氧核糖和磷酸交替连结，构成两条长链；碱基位于两条长链的内侧；两条单链的脱氧核苷酸之间有严格的对应关系，通过碱基配对能形成氢键（氢键是分子内或分子间电负性强的氧原子（O）、氮原子（N）等与电负性弱的氢原子（H）之间存在的静电引力）。碱基 A 与 T 之间能形成两个氢键，即 A＝T；碱基 G 与 C 之间能形成三个氢键，即 G≡C。也就是说，碱基 A 一定与碱基 T 配对，碱基 G 一定与碱基 C 配对。例如，一条链上某一碱基是 A，则另一条链上与它配对的碱基必定是 T；一条链上某一碱基是 C，则另一条链上与它配对的碱基必定是 G。反过来说，与 T 配对的必定是 A，与 G 配对的必定是 C。碱基之间的这种相互对应关系叫做“碱基互补配对原则”，可以用图 1－6 来表示。

从 DNA 的分子结构中，可以明显地看出；两条长链上的脱氧核糖与磷酸交替排列的顺序是稳定不变的，而碱基对的排列顺序是千变万化的。组成 DNA 分子的碱基虽然只有四种，而且这四种碱基的配对方式只有两种（即 A 与 T 配对，C 与 G 配对），但是，由于

分子中碱基对可以有多种不同的数量和排列顺序，因而就构成了 DNA 分子的多样性。每个特定的 DNA 分子都有其特定的碱基排列顺序，这种特定的碱基排列顺序就构成了 DNA 分子的特异性。

(2)DNA 的功能

1)DNA 蕴藏着遗传信息：一个 DNA 分子的碱基对数目一般在数千对以上，假设一个 DNA 分子含有 100 对碱基，由这四种不同碱基所形成的 100 个碱基对，排列组合的方式就可出现 4^{100}种不同的类型。数以千万对碱基所组成的 DNA 的种类之繁多是可想而知的。

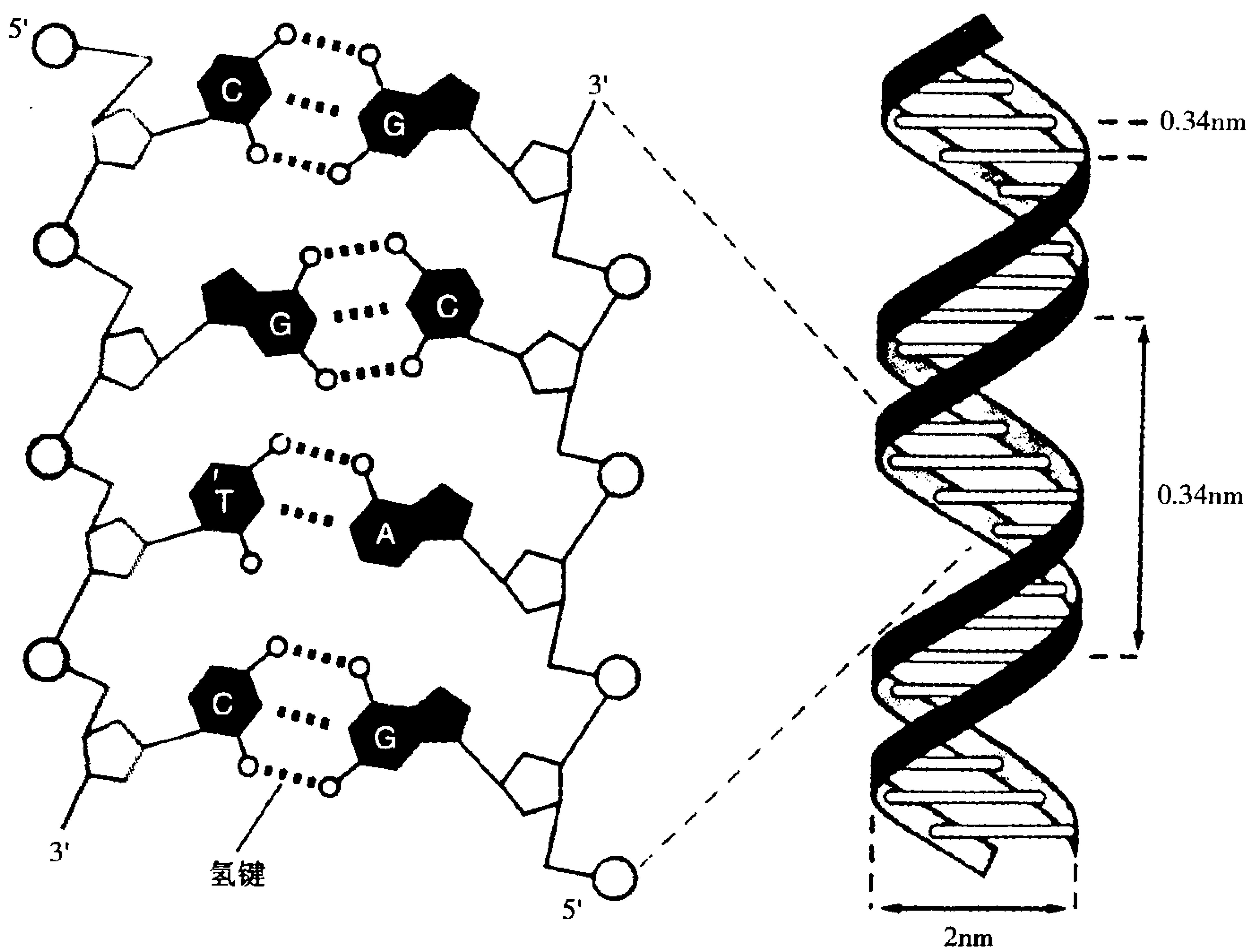


图 1—6 DNA 分子的结构模型

遗传信息——基因(gene)就蕴藏在这些复杂多样的 DNA 特定碱基序列之中。基因是 DNA 分子中具有一定生物学功能的区段。不同基因的碱基顺序不同，因而具有不同的生物学功能。一对碱基发生变化即可引起遗传信息的改变。

2)DNA 的自我复制：DNA 分子具有自我复制的功能。DNA 分子的自我复制是指以亲代 DNA 分子为模板，在酶的作用下合成子代 DNA 分子的过程。DNA 自我复制过程非常复杂，其简要步骤是：DNA 分子在解旋酶的作用下，把螺旋的双链解为两条平行的单链；在 DNA 聚合酶的作用下，以解开的单链为模板，以周围环境中游离的脱氧核苷酸为原料，按照碱基互补配对原则与相应的脱氧核苷酸互补配对；配对的各个脱氧按苷酸通过化学键连成一条子链，两条子链分别与两条母链(也称亲链)螺旋形成两个子代 DNA 分子(图 1—7)。

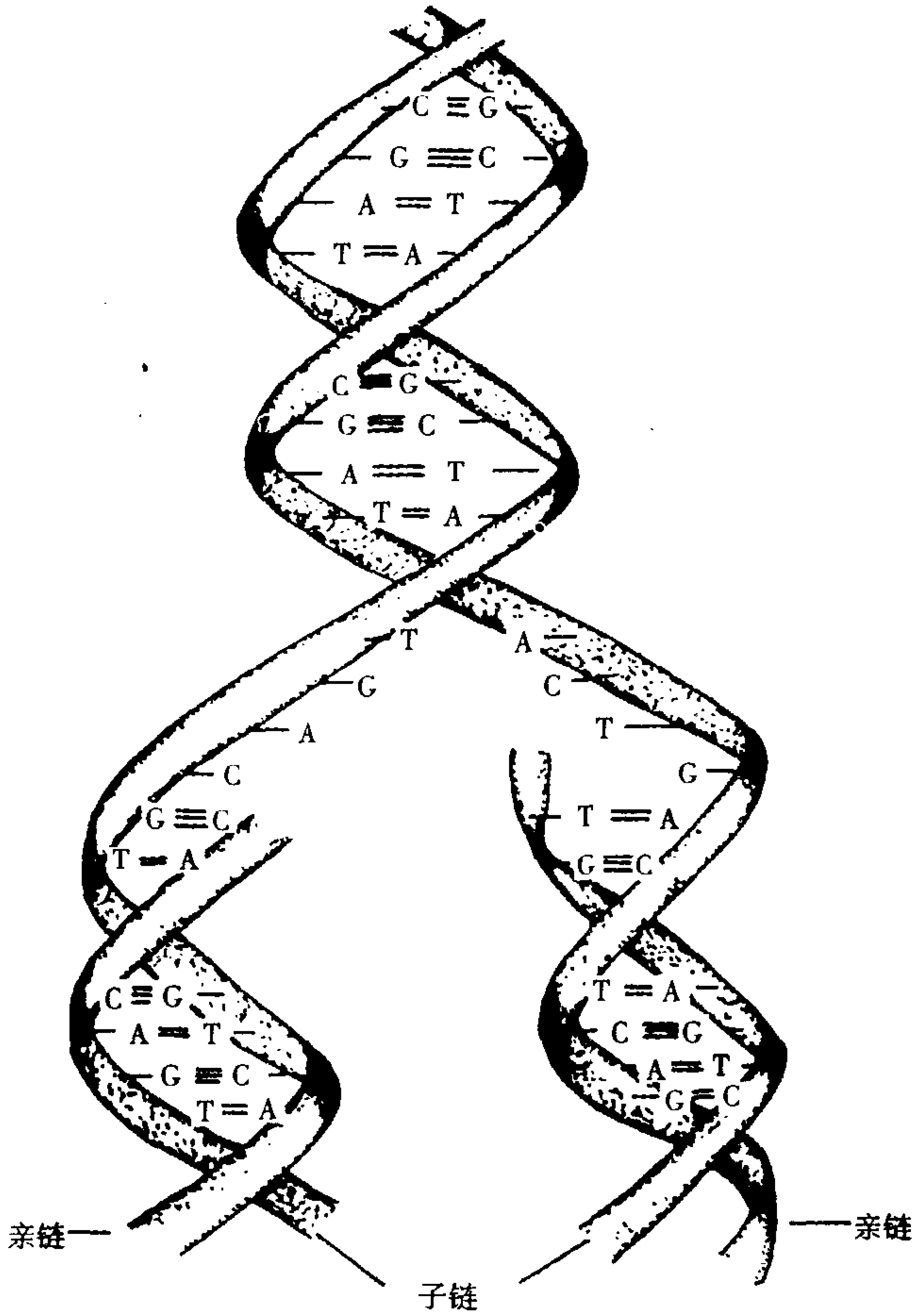


图 1—7 DNA 分子复制示意图

新合成的两个 DNA 分子与亲代 DNA 分子完全一样，其中都含有一条亲链和一条新合成的子链，这种复制方式叫半保留复制(semiconservitive)。体细胞和性母细胞的分裂过程中都要进行 DNA 分子的自我复制，使亲代细胞的遗传信息准确、均等地传递给子代细胞。

3)DNA 转录成 RNA：转录(transnpuon)是指以 DNA 分子中的一条链为模板，在 RNA 聚合酶的作用下互补合成 RNA 分子的过程。转录过程也很复杂，其简要步骤是：RNA 聚合酶首先识别并结合到 DNA 分子的转录起始位点上，DNA 双链螺旋解旋；以解旋的一条单链为模板，按碱基互补配对原则合成 RNA 分子。由于 RNA 分子中没有碱基 T，而有碱基 U，因此在合成 RNA 时，就以 U 代替 T 与 A 配对。转录方式如下：

DNA3′…—A—T—A—G—C—…5′

: : : : : :

RNA′…—U—A—U—C—C—…3′

RNA 聚合酶沿着被转录的 DNA 单链 3′→5′移动，边移动，边解旋，从 5′→3′合成

RNA(图 1—8)。已经转录过的 DNA 区段,又重新恢复螺旋结构;当 RNA 聚合酶移至模板链上的转录终止位点时,RNA 聚合酶和合成的 RNA 分子一并从模板上脱落下来,合成的 RNA 分子经剪接加工后变为具有生物功能的 RNA 分子。

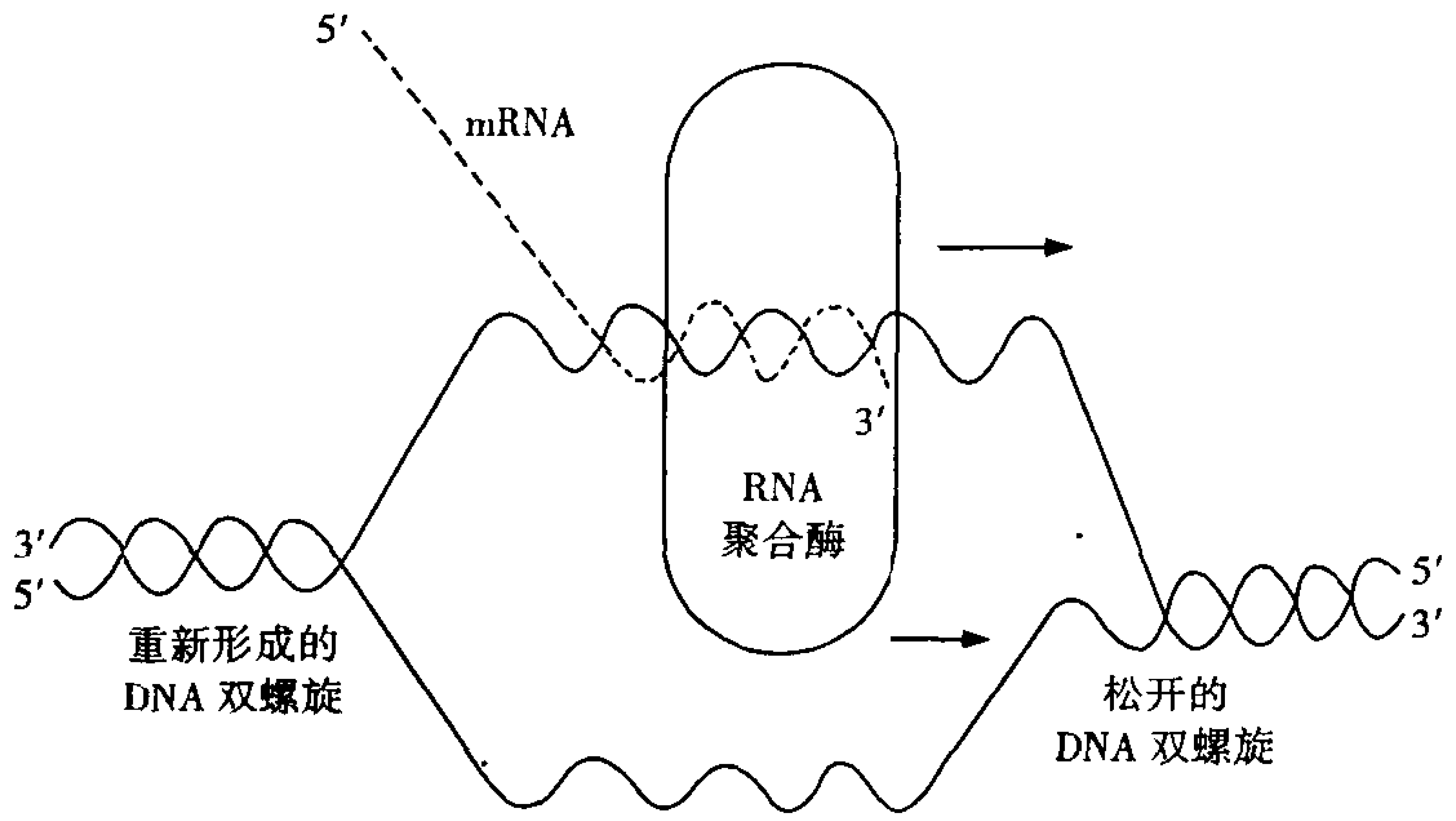


图 1—8 RNA 转录图解

转录的意义在于,将 DNA 分子中储存的遗传信息(碱基顺序),转录到 RNA 分子中,变为 RNA 分子碱基顺序。转录与 DNA 的自我复制的不同点是:DNA 自我复制是同时以两条单链为棋板,复制的结果是产生完全相同的两个子代 DNA 分子;转录是以 DNA 分子中一条链的某一区段为模板,转录的结果是产生一条单链 RNA 分子。转录具有严格的选择性。

2. RNA 分子的结构和功能

RNA 分子是由四种单核苷酸(AMP、UMP、GMP 和 CMP)通过化学键连接而成的一条长链,多呈线形。有的 RNA 分子自身回折成环状和局部双链结构。不同的 RNA 分子由不同基因转录而来,故含有不同的核苷酸顺序(碱基顺序)。细胞中的 RNA 主要有三种:

(1)信使 RNA(简称 mRNA):分子呈伸展的线形,由 DNA 分子转录而来,从核内进入细胞质中作为蛋白质合成的模板,它把遗传信息从 DNA 传递到蛋白质,因此称为信使 RNA。mRNA 是怎样决定多肽链中不同氨基酸的排列顺序的呢?研究证明,mRNA 每三个相邻的碱基构成一个三联体,作为一个遗传密码(genetic codon),称为密码子(codon).每一种密码子决定一个氨基酸。mRNA 分子中四种碱基,每三个可重复地随机组合,共有 4^3 种组合形式,构成 64 种遗传密码.经科学家多次研究,于 1966 年确定了所有密码子和氨基酸的对应关系,编制成遗传密码表(表 1—3)。

在 64 个密码子中,有 61 个是各种氨基酸的密码子。其中 AUG,当它位于 Mrna 起始位点时,它是多肽链合成的起始信号,在编码顺序中代表甲硫氨酸。另外,UAA、UAG、UGA 三个密码子,不代表任何氨基酸,在合成多肽链过程中起终止作用,称为终止密码。遗传密码的发现,揭示了 Mrna 与蛋白质间的内在联系,只要测定出某一基因的碱基顺序,就可以推测出碱基顺序及合成的多肽链的氨基酸顺序。从病毒、原核细胞到真核

细胞生物，遗传密码都是相同的，遗传密码在生物界是通用的，说明生物具有统一性。

表 1—3 遗传密码表

第二碱基 第一碱基	U	C	A	G	第三碱基
U	UUU UUC } 苯丙氨酸 UUA UUG } 亮氨酸	UCU UCC UCA UCG } 丝氨酸	UAU UAC } 酪氨酸 UAA UAG } 终止密码	UGU UGC } 半胱氨酸 UGA 终止密码 UGG 色氨酸	U C A G
C	CUU CUC CUA CUG } 亮氨酸	CCU CCC CCA CCG } 脯氨酸	CAU CAC } 组氨酸 CAA CAG } 谷氨酰胺	CGU CGC CGA CGG } 精氨酸	U C A G
A	AUU AUC AUA } 异亮氨酸 AUG 甲硫氨酸[注]	ACU ACC ACA ACG } 苏氨酸	AAU AAC } 门冬氨酸 AAA AAG } 赖氨酸	ACU AGC } 丝氨酸 AGA UGG } 精氨酸	U C A G
G	GUU GUC GUA GUG } 颉氨酸	GCU GCC GCA GCG } 丙氨酸	GAU GAC } 门冬氨酸 GAA GAG } 谷氨酸	GGU GGC GGA GGG } 甘氨酸	U C A G

注：AUG 可为起始信号。

(2)转移 RNA(简称 tRNA)：各种 tRNA 分子由 70～80 个核苷酸构成，是三种 RNA 中分子量最子的一种，其数量约占细胞内 RNA 总量的 5%～10%。分子结构基本上是单链，但因部分区段碱基互补而回折成局部双链状。各种 tRNA 分子的形状多呈三叶草形(图 1—9)，在柄部的 3′末端有 CCA 三个核苷酸，其中腺嘌呤核苷酸(A)是被转移的活化氨基酸连接的部位；与柄部相对应的另一端为环状结构，称为反密码环，环的顶端有一个三联体，可与 mRNA 上的密码子互补结合，这个三联体称为反密码子。tRNA 由相应的基因转录而来，其功能是运载活化氨基酸到核糖体上相应部位，使之连成多肽链，故称为转移 RNA。

(3)核糖体 RNA(简称 rRNA)：rRNA 为单链，常呈螺旋结构，是三种 RNA 分子中分子量最大的一种。rRNA 分子数量最多，占细胞内 RNA 总量的 80%～90%。rRNA 也是由相应的基因转录而来的，是核糖体的主要组成成分，核糖体是细胞内合成蛋白质的场所。

3. 遗传信息的翻译

遗传信息的翻译(translation)是指以 mRNA 为模板合成有定氨基酸顺序的蛋白质的过程(图 1－10)。形成后，就从细胞核转入到细胞质，与核糖体结合起来。核糖体开始在链上滑行，每移动一个密码子的位置，就将特定的氨基酸运载到核糖体上，依据 tRNA

上反密码子与 mRNA 链上密码子互补配对原则，将运载来的氨基酸安放在核糖体相应的位置上，接着 tRNA 离开核糖体，再去运载相应的氨基酸。结果，mRNA 为模板，把一个个的氨基酸通过肽键连接起来，就合成了具有一定氨基酸顺序的蛋白质。

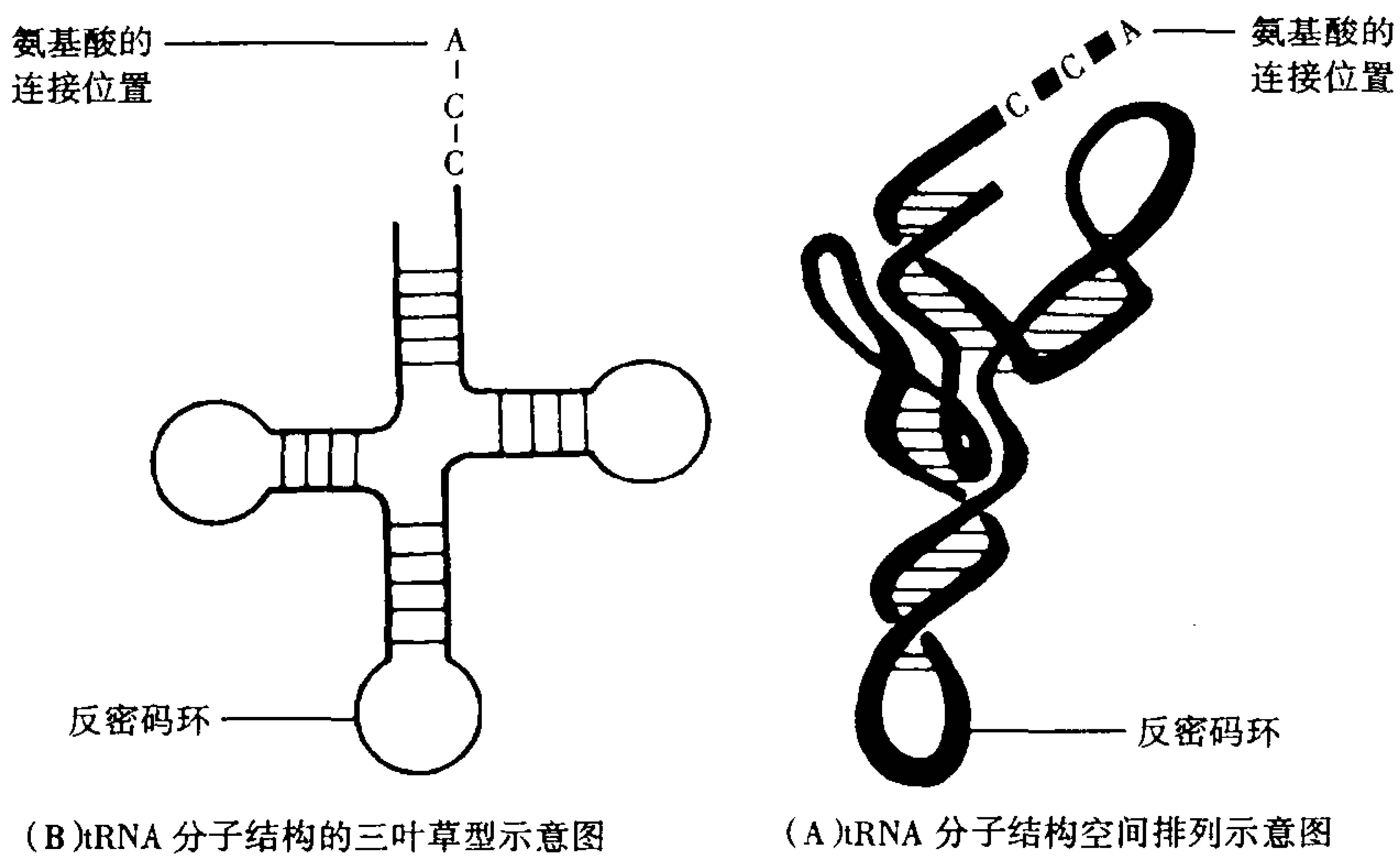


图 1—9 酵母丙氨酸 tRNA 分子模式图

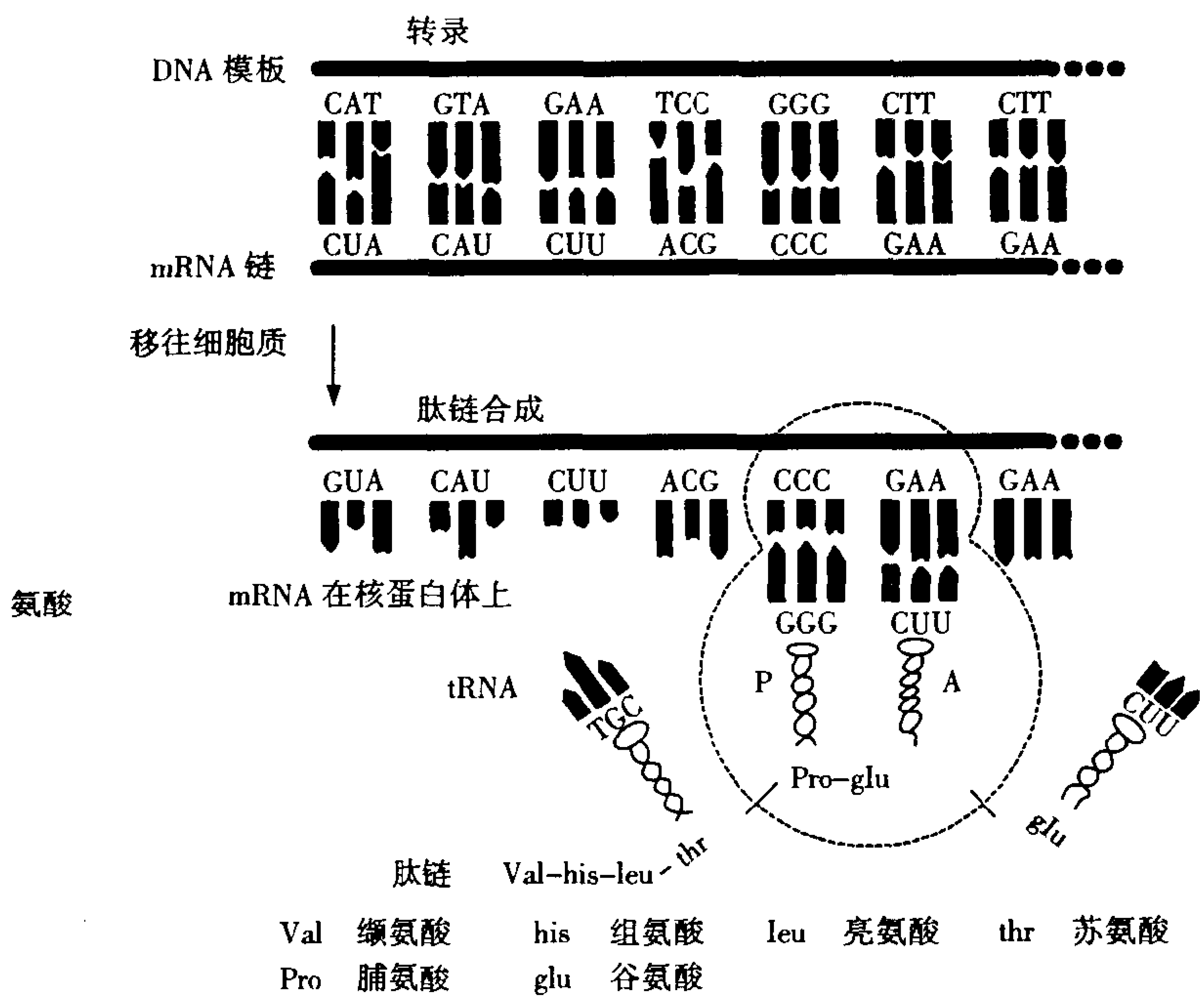


图 1—10 蛋白质的生物合成图解

由此可见，以 DNA 为模板合成 mRNA，再以 mRNA 为模板，以 tRNA 为运载工具，将氨基酸在核糖体上按一定顺序排列起来，就合成了与亲代相同的蛋白质，从而表现出与

亲代相同的性状。所以说,DNA 是生物性状的控制者,通过 mRNA 做媒介,进而决定了蛋白质的特异性。这种遗传信息从 DNA 传递给 RNA,再从 RNA 传递给蛋白质的转录和翻译过程,以及遗传信息从 DNA 传递给 DNA 的复制过程,称为"中心法则"(centra-dogma)。后来科学研究发现,某些病毒 RNA 也可以自我复制,并且还发现在蛋白质的合成过程中,不单是由 DNA 决定 RNA,RNA 同样可以反过来决定 DNA。例如,1970 年发现某些致癌病毒中有一种酶称为逆转录酶,在这种逆转录酶的作用下,能够以 RNA 为模板合成 DNA。可以说,这些发现是对"中心法则"的一个重要补充(图 1—11),使遗传信息的传递和表达过程更加完整。

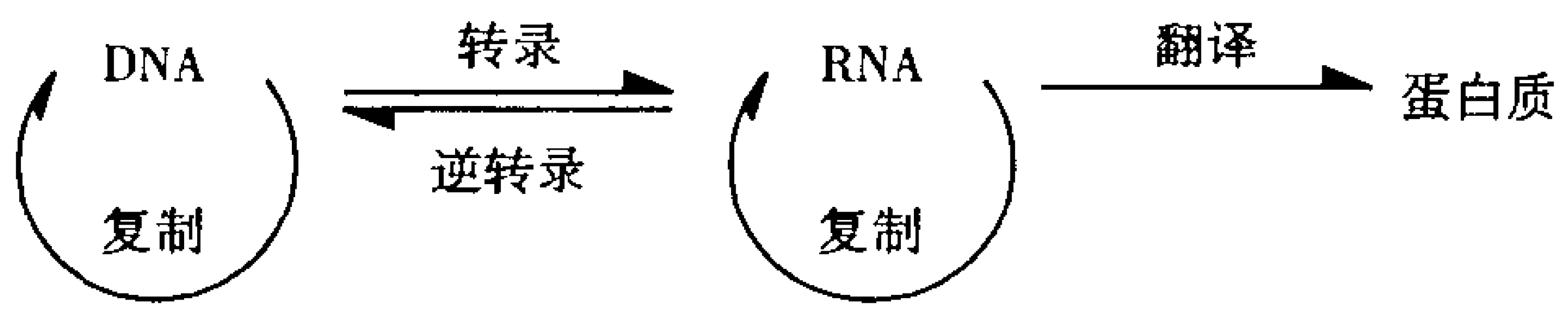


图 1—11 遗传中心法则示意图

4. 重要游离核苷酸

三磷酸腺苷人体的多种生理功能如肌肉收缩、腺体分泌、物质的合成与分解反应、物质的运输等,都需要消耗能量。能量是推动生物体各种生命活动的动力。生物细胞内普遍存在着一种含有高能量的有机化合物——三磷酸腺苷(ATP). 它是一磷酸腺苷(AMP)与磷酸脱水缩合生成的二磷酸腺苷(ADP)再与磷酸脱水缩合而合成的(图 1—12),是生物体生命活动所需能量的直接来源。

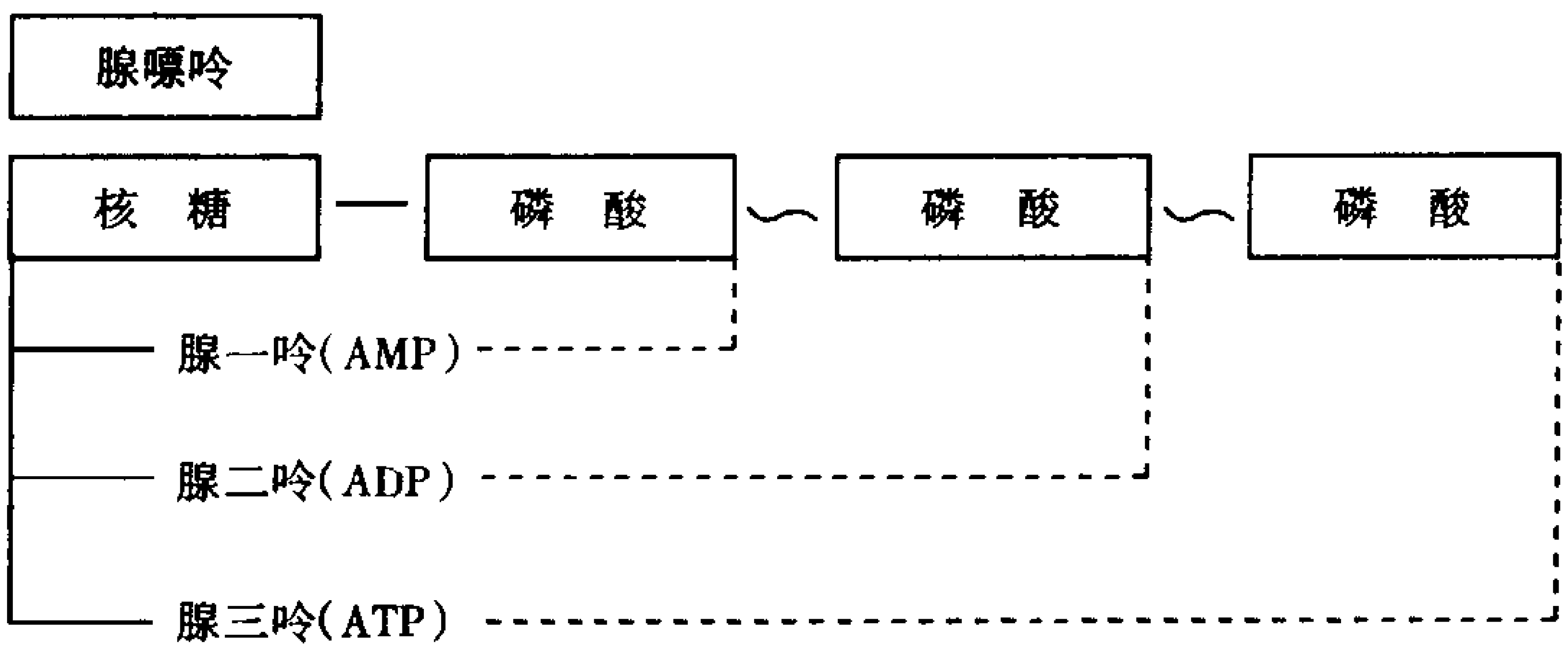


图 1—12 ATP 结构示意图

四、糖 类

糖类由 C、H、O 三种元素组成,糖类可分为单糖、双糖和多糖三大类。常见的单糖有葡萄糖、果糖、核糖和脱氧核糖等。葡萄糖是组成多糖的基本单位。人血液中的葡萄糖,称为血糖。葡萄糖氧化分解时释放的能量可储存于 ATP 中,供生命活动的需要。双糖由两个单糖分子脱水缩合而成,常见的双糖有蔗糖、麦芽糖和乳糖等。多糖是由多个葡萄糖分子脱水缩合而成的大分子化合物。植物细胞中最重要的多糖是植物淀粉和纤维素。粮食中含有丰富的淀粉,植物的细胞壁几乎全部是由纤维素组成的. 人和动物细胞中最重要的多糖是糖原,糖原在肝脏和肌肉的细胞中含量较多。植物淀粉是植物细胞中储存能

量的物质。糖原是动物细胞中储存能量的物质。当人体血糖浓度过高时，过剩的葡萄糖在肝和肌肉组织中转变为糖原储存起来；当体内血糖浓度过低时，糖原又可以水解为葡萄糖释放到血液中去。糖类是生物体进行生命活动的主要能源物质。

五、脂　类

脂类是脂肪、类脂和甾醇类的总称。脂肪由 C、H、O 三种元素组成，是一分子甘油和三分子脂肪酸结合而成的化合物。它是生物体内储存能量的主要物质。人和动物体内脂肪还具有保护组织器官、维持体温恒定的作用。

类脂由脂肪酸、甘油、磷酸和含氮碱基组成(图 1－13)。人体内重要的类脂是磷脂类，磷脂主要有卵磷脂和脑磷脂。磷脂分子是具有亲水端和疏水端的极性分子。分子中的有机碱、磷酸基和甘油部分为亲水端，脂肪酸长链为疏水端。磷脂分子的极性决定了它组成生物膜时具有特定的结构方式。磷脂分子是细胞各种膜的组成成分，构成膜的骨架，对维持细胞形态和细胞内外物质的转运具有重要作用。

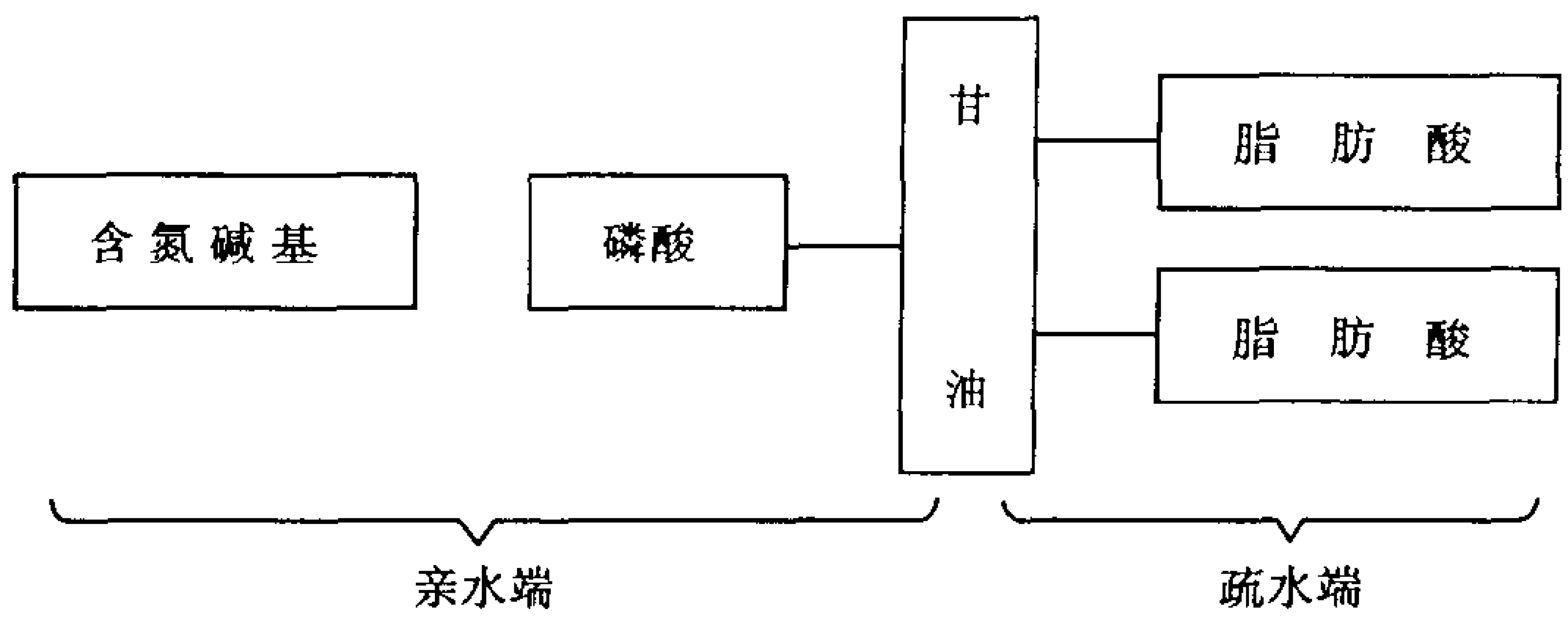


图 1－13　磷脂分子结构示意图

甾醇类主要包括胆固醇、性激素和维生素 D、胆汁酸等。这些物质对维持细胞的结构和正常的新陈代谢起重要作用。

思 考 题

1. 氨基酸和蛋白质的结构同它们各自的性质和功能的关系如何?

2. 从理论上和应用上说明酶的重要性。

3. 细胞内的核酸有哪几类? 其基本组分和结构是什么? 怎样确定是 DNA 双螺旋结构而 RNA 是单链多核苷酸?

4. 什么叫遗传信息、遗传密码、反密码? 什么叫遗传中心法则? 通过什么机制 DNA 的遗传信息可传给 mRNA? mRNA 又传递给蛋白质?

5. tRNA 有多少种? 它的作用和作用机理是什么?

(陈可夫)

上篇 细胞生物学

第二章

细胞的特性

知识要点

1. 细胞的特征及原生质的概念。
2. 原核生物及病毒的主要特征。
3. 细胞的膜相结构与非膜相结构。

第一节　细胞的基本概念

一、细胞是生命活动的基本单位

在地球上存在的所有生物都是由细胞构成的，细胞是生命活动的基本单位，是在生命长期进化发展过程中出现的。

（一）细胞是构成一切生命有机体的基本单位

除病毒以外，一切有机体均由细胞构成。单细胞生物的有机体由一个细胞构成，如变形虫。多细胞生物的有机体根据其复杂程度由数百乃至数千，甚至数亿的细胞构成。成人的有机体大约有 10^{14} 个细胞，刚出生的婴儿有 2×10^{12} 个细胞，人的大脑是由 10^{12} 个细胞构成的复杂体系。人体大约有 200 多种不同类型的细胞，但根据其分化程度又可以分为 600 多种。它们的形态结构和功能差异很大，但都是由一个受精卵分裂和分化而来。构成生命体的细胞，相互之间具有分工与协同的关系，同时，它们又保持着形态与结构的独立性，每个细胞具有一套自己完整的结构体系，构成有有机体的基本结构单位。

（二）细胞是一切有机体代谢与功能的基本单位，具有独立、有序的自我控制体系

经过数十亿年的进化，细胞体内的一切生化过程都表现为具有严格程序的、自我控制的代谢体系，这是由细胞自身结构的装置及其协调性所决定的。细胞在有机体的一切代谢活动和执行功能的过程中，呈现为一个独立的、有序的、自动控制性很强的代谢体系。例如，各种分泌细胞的主要功能是合成分泌蛋白质或激素，都是以细胞作为基本单位完成代谢过程的，都具有保证完成这一过程的一套代谢装置。

（三）细胞是有机体生长和发育的基础

细胞的增殖与分化是一切有机体生长和发育的基础，另一方面，细胞凋亡是生物生长发育不可缺少的平衡因素，与细胞的增殖、分化互补。有机体的生长与发育依靠细胞的分裂、细胞的增长、细胞的分化与凋亡来实现。

（四）细胞是遗传的基本单位，具有遗传的全能性

任何一个细胞，都含有全套的遗传信息，即全套的基因，具有遗传的全能性。单个的生殖细胞或体细胞，通过细胞克隆技术，可以发育为一个完整的生物个体，充分说明了细胞的全能性，每一个细胞都有发育为个体的潜在能力，细胞是遗传的基本单位。

（五）没有细胞就没有完整的生命

细胞结构的完整性如果被破坏，就不能实现细胞完整的生命活动，即使是从细胞中分离出来的完好的细胞结构，如细胞核和含有遗传信息的线粒体和叶绿体，在体外培养，都不能够持续生存，也就是说不能作为生命活动单位存在。

病毒虽然是非细胞形态的生物体，但他们必须在细胞内才能进行繁殖和遗传，表现生命特征，细胞也是其生命活动的基本单位。

二、细胞的基本共性

组成细胞的物质称为原生质体，其化学元素基本相同，共有 50 多种，其中碳(C)、氢(H)、氧(O)、氮(N)、磷(P)、硫(S)、钙(Ca)、钾(K)、铁(Fe)、钠(Na)、氯(Cl)、镁(Mg)占细胞总量的 99.9%以上，构成细胞结构与功能所需要的许多无机化合物和有机化合物。由最基础的生物小分子核苷酸、氨基酸、脂肪酸和单糖构成核酸、蛋白质、脂质与多糖等生物大分子。这些大分子以复合分子的形式，如核蛋白、脂蛋白、糖蛋白和糖脂等组成细胞的基本结构体系。构建细胞所必需的两大基本结构体系，包括由脂蛋白构成的磷脂双分子层并镶嵌蛋白质的生物膜体系，由核酸和蛋白质分子构成的遗传信息的复制与表达体系。真核细胞还有骨架体系。

虽然构成各种生物体的细胞种类繁多，形态结构和功能各异，但细胞又有共同的基本点。

(1)所有的细胞表面都有细胞膜。细胞膜使细胞与周围的环境保持相对的独立性，造成相对稳定的细胞内环境，并通过它使细胞与外环境保持密切联系，进行物质交换和信号的转导。真核细胞内，细胞膜演化为细胞的内膜系统，构成许多功能专一的细胞器的界膜。

(2)所有细胞都以 DNA、RNA 作为遗传信息复制与转录的载体。病毒只有一种核酸，DNA 或 RNA 作为遗传信息的载体。核酸分化为 DNA 与 RNA，可能是细胞作为生命活动的基本单位稳定存在的重要环节，双链 DNA 对遗传信息的永久储存与精密复制更具稳定性，双链增强了修复能力。RNA 专司遗传信息的转录与指导蛋白质分子的翻

译。

(3)所有细胞均含有核糖体。核糖体是任何细胞不可缺少的基本单位(除个别非常特化的细胞),在翻译多肽链时,与 mRNA 形成多聚核糖体。rRNA 在多肽合成中起催化作用。

(4)所有细胞都以一分为二的方式进行分裂增殖,遗传物质在分裂前复制加倍,在分裂时均匀的分配到两个子细胞中。

三、非细胞形态的生命体——病毒

(一)病毒的定义

病毒是非细胞形态的生命体,是迄今发现的最小的、最简单的有机体。所有病毒必须在细胞内才能表现它们的基本生命活动。病毒是具有生命主要特征且能自我组装的遗传单位。主要是有一个核酸分子与蛋白质构成的核酸—蛋白组复合体。

(二)病毒的特征

病毒是一类非细胞形态的,极其微小的、能侵染动物、植物、微生物和人体的病原体,其化学本质是核蛋白。其主要特征为:

(1)病毒的滤过性和超显微性。病毒能通过滤菌器仍保留其致病性,而一切细菌和菌质体都不能通过。病毒极其微小,必须借助电子显微镜才能看到。

(2)病毒的遗传物质只有一种核酸—DNA 或 RNA。病毒的遗传物质只有一种,根据其所含核酸的不同,可以分为 DNA 病毒、RNA 病毒。

(3)病毒没有新陈代谢机能,严格的寄生于细胞。病毒一般没有自己的酶系统和能源,也无生长发育,没有像细胞那样的代谢机能,必须严格寄生于细胞,这是一种分子水平的寄生。

(4)病毒以复制方式增殖。绝大多数病毒进入细胞后,阻断细胞生物大分子的合成,改变细胞的代谢调控系统;由病毒基因组发出指令,利用细胞的“原材料”、“机器、工厂”,复制病毒的核酸,合成病毒的蛋白质。然后,病毒组分自行装配成新的病毒粒子,达到复制自身的目的。病毒的复制,对于寄主而言,犹如一场“生物化学政变”过程。

(5)纯化的病毒可被结晶。纯化的病毒可以结晶状态存在,病毒晶体与无机化学中的晶体类似,毫无生命气息,一旦进入细胞,就表现出生机,呈现出上述种种特征。

第二节 细胞的大小和形态结构

一、细胞的大小

细胞的大小因种类不同而相差较大。最小的细胞是支原体,直径只有 100nm。鸵鸟

的卵细胞最大，直径约在 10cm 以上，构成人体的组织细胞直径一般在 10～100μm，如口腔上皮细胞的直径为 75μm，红细胞的直径只有 7.5μm。一般植物细胞比动物细胞大。

细胞的大小和它的功能是相适应的。如神经细胞细胞体，直径不过 0.1mm，但从细胞体伸出的神经纤维可长达 1m 以上，这与神经的传导机能一致。卵生动物的卵一般比较大，因为它含有大量的营养物质，以保证将来胚胎发育成熟。而哺乳动物的胚胎在母体内发育，从母体取得营养，哺乳动物的卵与细胞差别不大。

细胞的大小不依生物体的大小而变化，同类型的细胞基本相似，如牛、马、人和小鼠的肾细胞大小基本相同。

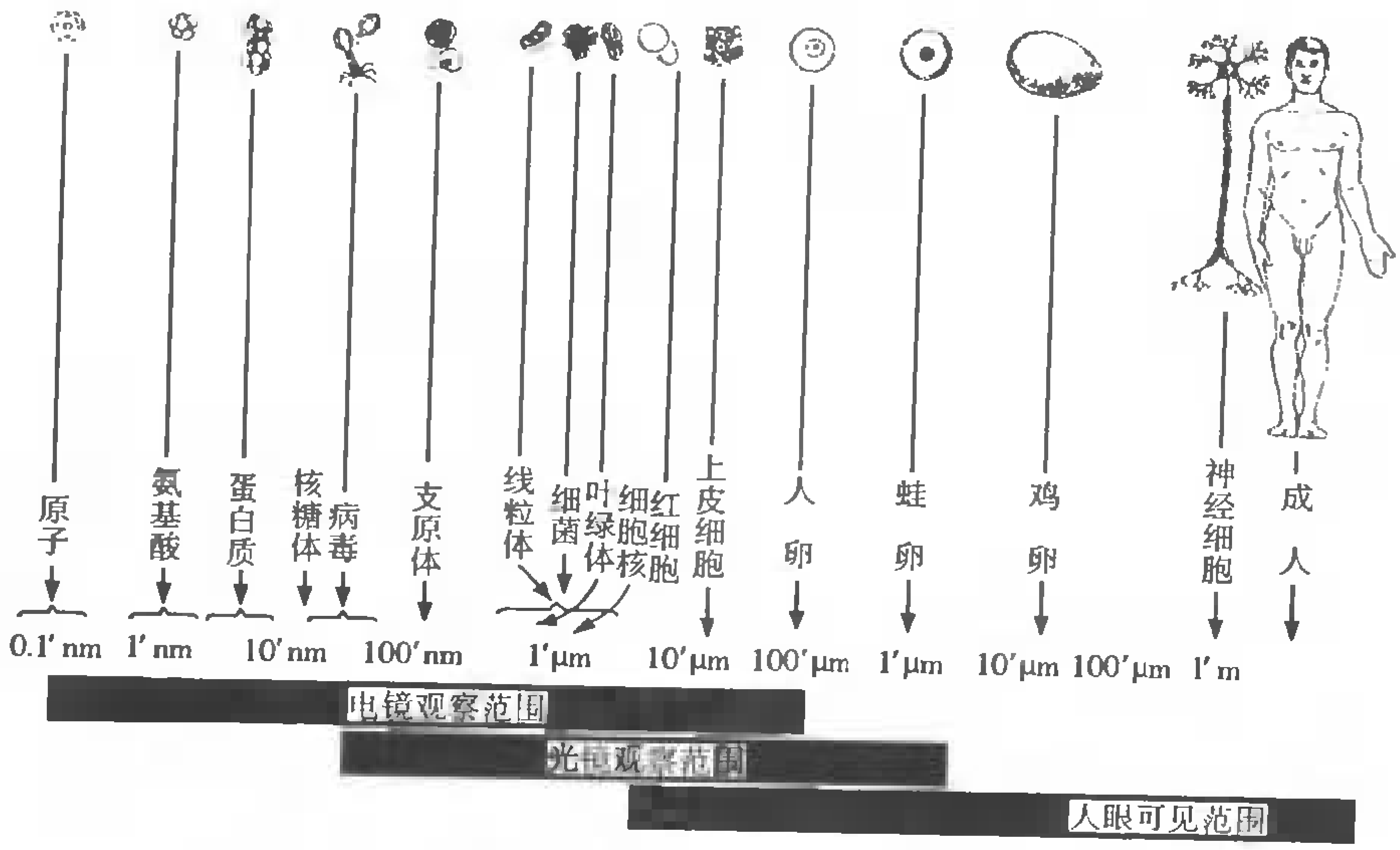


图 2—1 一些常见细胞及其细胞器对数尺度的相对大小

二、细胞的形态结构

细胞的形态多种多样，但每种细胞的形态是一定的，它与细胞的类型、细胞的功能、细胞所处的环境以及细胞之间的相互关系有关。例如红细胞是双凹盘型的；上皮细胞是扁平形的；具有收缩功能的肌细胞大多是梭形的；具有感受刺激和传导冲动功能的神经细胞有很多突起等等。在光镜下，真核细胞的一般结构分为细胞膜(cell membrane)、细胞质(cytoplasm)和细胞核(nucleus)三大部分。植物细胞在细胞膜之外，还存在细胞壁(cell wall)。细胞壁是无生命的结构，在很大程度上决定了细胞的形态和功能。它的主要功能是保护原生质体，同时，还能防止细胞因吸胀而破裂，保持细胞的正常形态。另外，细胞壁也和植物组织的吸收、蒸腾、运输和分泌等方面的生理活动有关。

(一)细胞的生物膜系统

电子显微镜出现以后，观察细胞，发现了许多亚显微结构，将其分为膜相结构(membranous structure)和非膜相结构(non—membranous structure)。

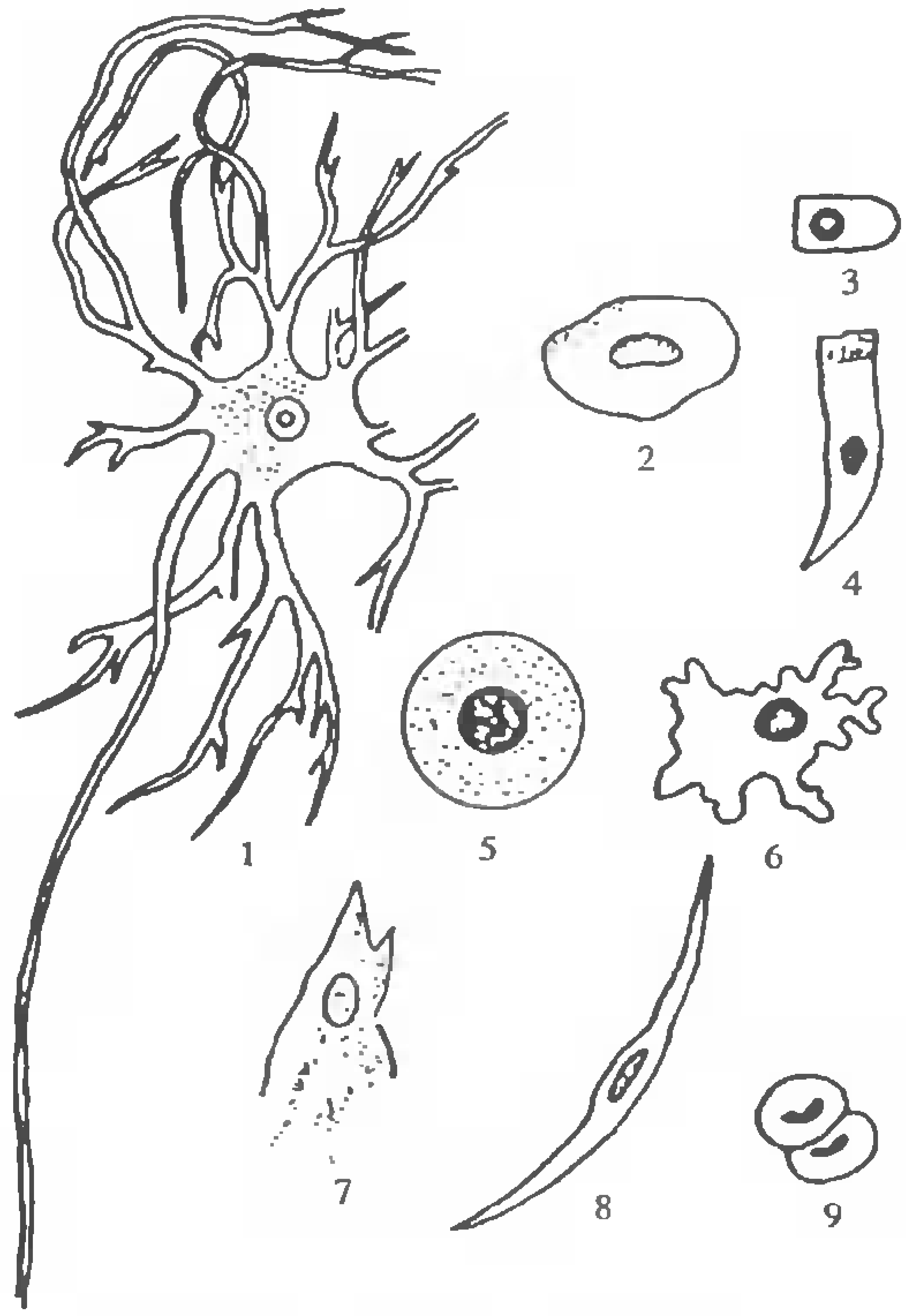


图 2—2　细胞的各种形态

1. 神经细胞；2、3、4、6. 各种上皮细胞；5. 卵细胞；
7. 结缔组织细胞；8. 平滑肌细胞；9. 红细胞

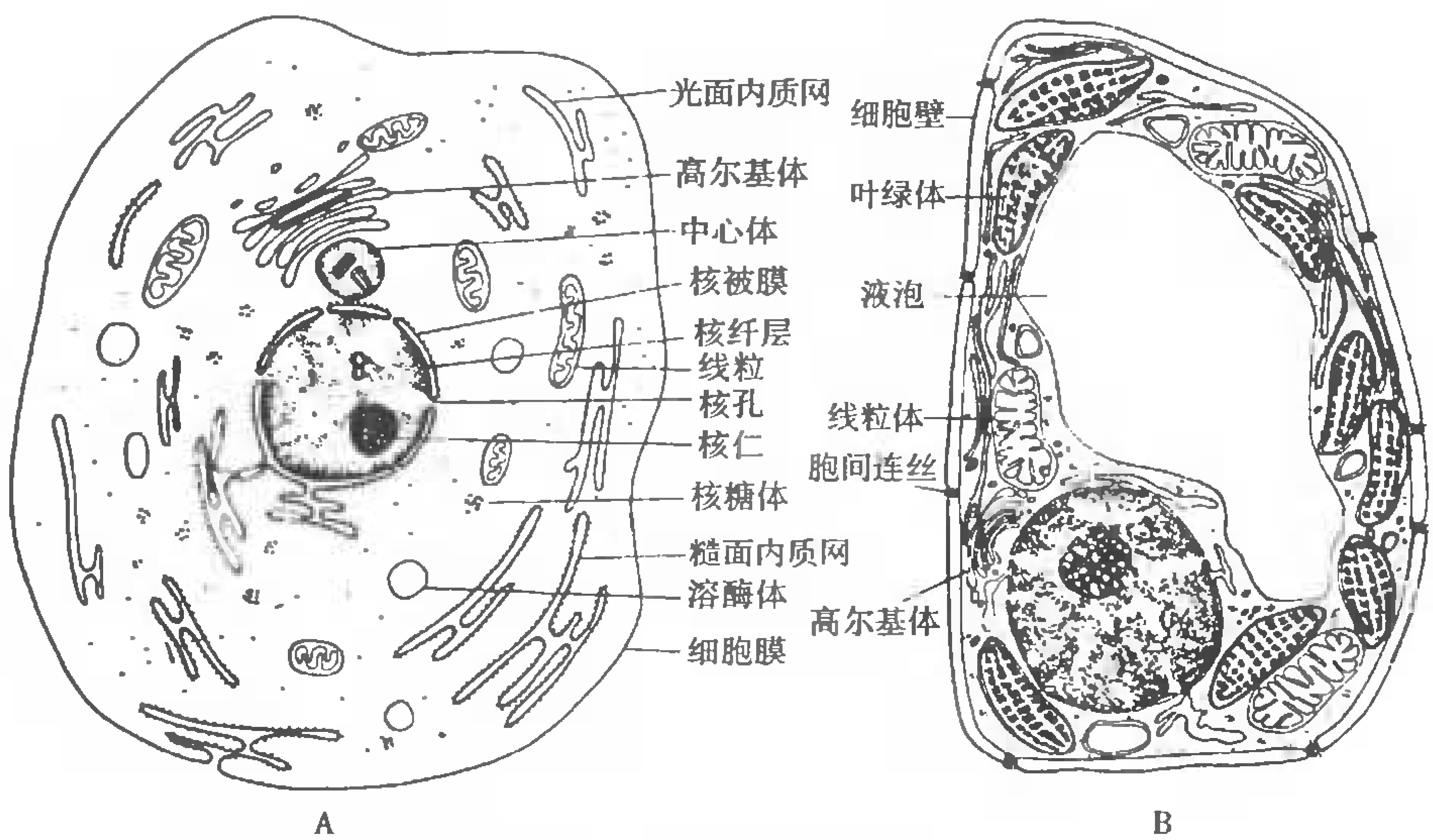


图 2—3　细胞结构模式图

A. 动物细胞；B. 植物细胞

膜相结构包括细胞膜、核膜和各种由膜包绕的细胞结构，如线粒体、高尔基复合体、溶酶体、内质网、过氧化物酶体等。膜相结构统称生物膜(biological membrane)。在电镜下，可以清晰地看到所有膜都由3层结构组成，即内外两层各为2nm厚的致密的深色带，中间夹一层约3.5nm厚的疏松浅色带，3层总厚度7.5nm这种两暗夹一明的三层结构作为一个单位通常称为单位膜(unit membrane)。在膜相结构中，除细胞膜外，在细胞质内那些在结构和功能上有一定联系的膜相结构，如高尔基复合体、溶酶体、内质网、过氧化物酶体等，统称内膜系统(endomembrane system)。膜相结构具有重要的功能。细胞进行正常的代谢活动，都需要各种酶的参与。如果细胞内各种酶分子彼此混杂在一起，就会影响其正常功能作用的发挥，细胞正常的代谢活动必将受阻，严重时还可能导致细胞的死亡。膜相细胞器形成了许多封闭性的区室，将某一功能有关的酶系统集中于一定的区域内，使之不与其他的酶系统混杂，执行一定的生理功能。膜使各区室中的酶能有序的发挥高效率作用，这就是细胞内膜相结构的“区域化作用”(compartmentilization)。

非膜相结构是指没有膜包绕的各种细胞结构。主要包括核糖体、中心体、染色质、核仁、微丝、微管、中间纤维、细胞基质和核基质。

细胞的膜相结构和非膜相结构在细胞中占有一定的位置，具有一定的形态结构，在细胞的生命活动中完成特定的生理功能。各种结构组成同时又处在不断的更新动态之中。

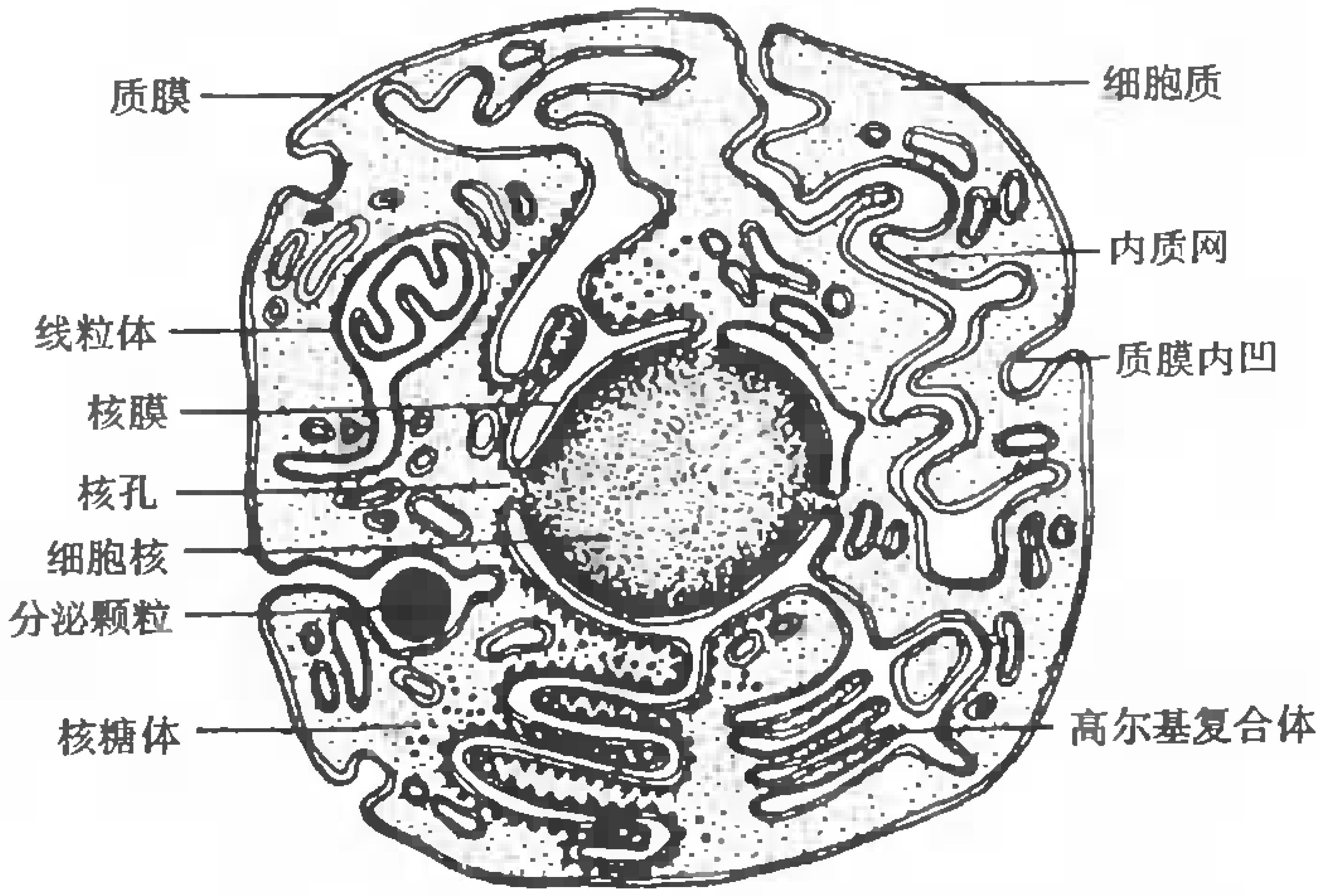


图2—4 电子显微镜下的细胞膜相结构相互联系示意图

(二)遗传信息表达结构系统

构建执行细胞遗传信息储存与复制、核酸转录与蛋白质翻译的体系，是由DNA—蛋白质与RNA—蛋白质体形成的遗传信息载体与表达系统，一般是直径在10～20nm范围的颗粒状与纤维状的基本结构。

DNA和蛋白质(主要是组蛋白与种类繁多的非组蛋白)构成染色质，DNA复制与RNA转录都在染色之上进行。DNA与组蛋白构成染色质与染色体的基本结构—核小体(nucleosome)，直径在10nm左右，然后，核小体盘绕、折叠成螺旋化程度不同的异染色质与常染色质，在细胞分裂阶段进一步包装形成染色体。

DNA—蛋白质与 RNA—蛋白质组成核仁，主要功能是 rRNA 的转录与核糖体亚单位的装配。核仁分为丝状区与颗粒区两部分，丝状区含有大量直径在 5～10nm 纤维与颗粒，纤维盘绕成核仁丝。核仁 DNA 主要是 rDNA，是转录 rRNA 的模板。核仁颗粒区有大量直径 15～22nm 的颗粒组成。

核糖体是由 rRNA 与数十种蛋白质构成的颗粒结构，直径 15～25nm，是合成蛋白质的细胞器，其功能是将氨基酸根据 mRNA 的指令按一定序列合成肽链。

（三）细胞骨架系统

表 2—1　光镜和电镜下动物细胞结构分类

<table>
<tr><th colspan="2">光镜下</th><th colspan="2">电镜下</th></tr>
<tr><td>细胞膜</td><td>质膜</td><td rowspan="2">膜相结构</td><td rowspan="2">细胞膜（质膜）
线粒体
高尔基复合体
内质网
溶酶体
微体（过氧化物酶体）
核膜</td></tr>
<tr><td>细胞质</td><td>线粒体
高尔基复合体
内质网
中心体
细胞基质</td></tr>
<tr><td>细胞核</td><td>核膜
核仁
染色质（染色体）
核基质</td><td>非膜相结构</td><td>核糖体
中心体
微管、微丝、中间纤维
细胞基质
核仁
染色质（染色体）
核基质</td></tr>
</table>

细胞骨架系统是由一系列特异的结构蛋白装配而成的网架系统，包括细胞质骨架和核骨架。细胞之骨架主要由微丝、微管和中间纤维组成，其功能是维系细胞的形态和结构、参与细胞运动、细胞内物质运输、细胞分裂与信息传递等生命活动过程。核骨架由核纤层细胞（lamin）与核基质（nuclear matrix）组成，它们与基因表达、染色体包装和分布有密切关系。

（四）细胞溶胶

在细胞质中，除细胞内膜系统与细胞骨架等结构之外，其余的则为可溶性的细胞质溶胶（cytosol），又称胞质溶胶。细胞质溶胶约占细胞总体积的一半，其主要成分是蛋白质，占细胞质总量的 20%，使细胞呈溶胶状，细胞与环境、细胞质与细胞核，以及细胞器之间的物质运输、能量传递都要通过细胞质溶胶来完成.

三、细胞的形态结构与功能的关系

细胞的形态结构与功能的相关性与一致性是很多细胞的共同特点。例如哺乳动物的

红细胞呈扁圆形，体积很小，细胞内没有核，也没有其他的重要细胞器，主要由细胞膜包着血红蛋白。这些形态结构特点与红细胞交换 O_2 与 CO_2 的功能有密切关系。细胞体积小，呈圆形，有利于在血管内快速运行，同时，体积小，相对表面积大，有利于提高气体交换率。细胞内主要是血红蛋白，有助于结合更多的 O_2 与 CO_2。所以，红细胞的形态结构与其交换气体的功能的关系是很合理的。

动物分泌蛋白质性质的各种腺细胞，细胞呈极性，一端为近侧端，是吸收表面，与基膜连接面；另一端是游离端，是分泌表面。吸收表面的细胞膜形成大量的皱褶，在折叠膜内排列有大量的线粒体，有利于增加物质透膜运输的效率和能量供应。游离端形成很多微绒毛，增加表面积，提高分泌效率。

细胞的形态结构与功能的相关性是生物长期进化过程的产物。

第三节　细胞的类型

根据细胞进化的地位、结构的复杂程度、遗传装置的类型与主要生命活动的方式，可以将细胞分为原核细胞(prokaryotic cell)和真核细胞(eucaryotic cell)两大类。

一、原核细胞

(一)原核细胞的特点

原核细胞因没有典型的核结构而得名，原核细胞与真核细胞的区别不仅仅如此。因而，可以将整个生物界划分为原核生物(prokaryote)与真核生物(eukaryote)，即由原核细胞构成的有机体为原核生物，几乎所有的原核生物都由单个原核细胞构成。真核细胞可以分为单细胞真核生物和多细胞真核生物。

原核细胞结构简单，体积比较小，没有典型的细胞核，直径 0.2～10μm 不等。具有质膜，在细胞膜之外，有一坚韧的细胞壁(cell wall)，厚度 10～25nm，主要成份是蛋白质和多糖，具有维持细胞形态和保护的作用。这一点与植物细胞的细胞壁由纤维素组成不同。

原核细胞内含有 DNA 区域，但没有被核膜包围，该区域一般称为拟核(nucleoid)。拟核内仅含有一条不与蛋白质结合的裸露 DNA，许多细菌除了基因组的 DNA 外，还有一些小的环形 DNA，称作质粒(plasmid). 质粒长度常为 1000—30000 个碱基对(base pair，bp)，在细胞质中能进行自我复制，其编码的蛋白质具有对抗生素不敏感等作用。

原核细胞没有线粒体，内质网、高尔基复合体，溶酶体等以膜基础的具有专门结构与功能的膜相细胞器，也没有微管，中心粒等非膜相结构，细胞质中含有大量的核糖体及一些细胞膜的特化结构，如间体(mesosome)等结构。间体是质膜内陷折叠形成的结构，与能量代谢有关。

常见的原核生物有支原体、细菌、放线菌和蓝绿藻等。

(二)支原体

支原体(my coplasma)，又译为霉形体，是目前发现的最小，最简单的细胞。其体积很

小,直径约为0.1～0.3μm。支原体能在培养基上生长,具有典型的细胞膜,一个环状的双螺旋DNA作为遗传信息量不大的载体,mRNA与核糖体结合为多聚核糖体,指导合成700多种蛋白质。这可能是细胞生存所必需的最低数量的蛋白质。支原体以一分为二的方式分裂繁殖,很多支原体能寄生在细胞内繁殖。最早发现的支原体为拟胸膜肺炎病原体——PPLO。

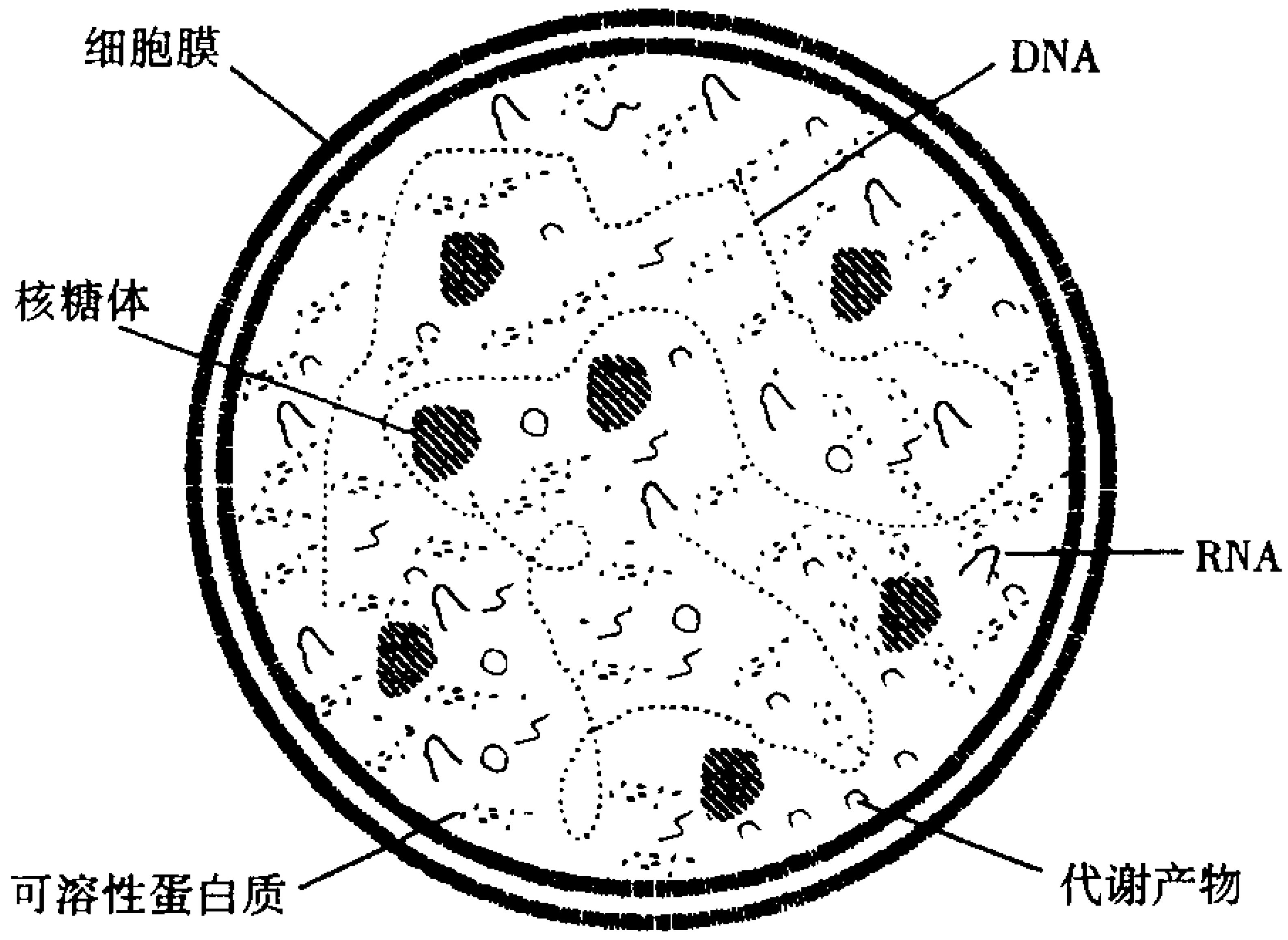


图2—5 支原体的模式图

支原体具有多种形态,因为没有细胞壁,形态可以随机变化。支原体细胞膜与动物细胞膜类似,但自身不能合成长链脂肪酸和不饱和脂肪酸,必须依赖生长培养基提供外源脂肪酸来合成膜的腊质。细胞膜厚约10nm,具有原核细胞膜具有多功能性,由磷脂和蛋白质构成。支原体的环状双螺旋DNA较均匀地散布在细胞内,含有供支原体必须数量的遗传信息。核糖体作为蛋白质合成的"机器",是支原体在电镜下惟一可见的细胞器。山羊胸膜肺炎支原体,这个细胞含800～1 500个核糖体。支原体与医学关系密切,是肺炎、胸膜炎、关节炎和尿道炎的病原体。

(三)细菌

细菌(bacteria)是原核生物的典型代表,是自然界中分布最广,与人类关系极为密切的有机体,在大自然物质循环过程中处于极重要的位置。常见的有3种形态,卵球状或椭圆形的球菌,杆状或圆柱状的杆菌,螺旋形或弧形的螺旋菌。绝大多数细菌的直径在0.5～5.0μm之间,也有极少数的巨型细菌。根据进化程度,细菌可以分为原细菌和真细菌两类。

1.细菌的表面结构

细菌细胞的表面结构是指细胞壁、细胞膜及其特化结构:中膜体,荚膜与鞭毛等(图2—6)。

(1)细胞壁 细菌的外表面为一层坚固的,具有弹性的细胞壁,其主要成分是肽聚糖(peptidoglycan)。由乙酰氨基葡萄糖、乙酰胞壁酸与四五个氨基酸短肽聚合而成的多层网状大分子结构。

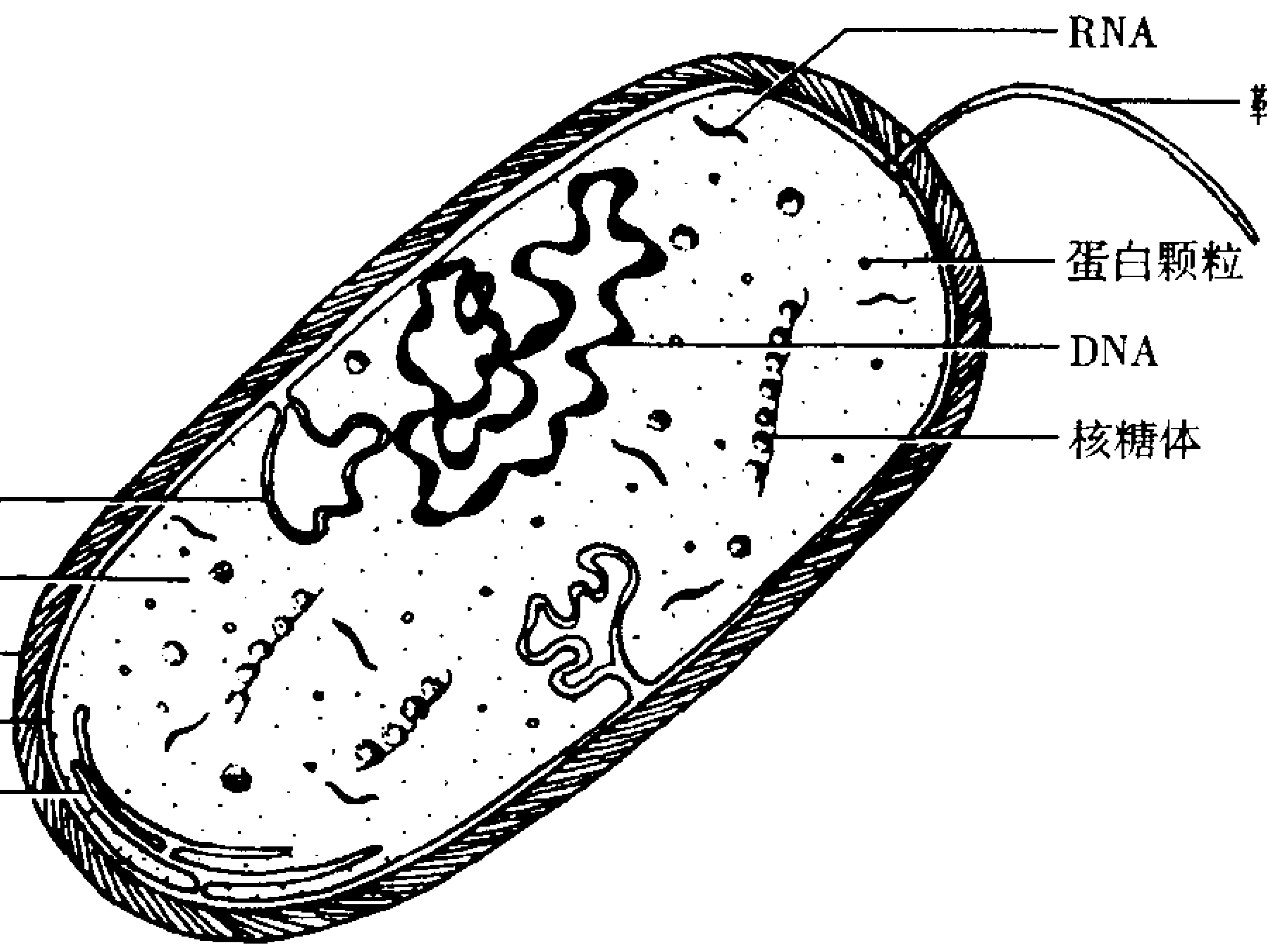


图 2—6　细菌模式图

革兰氏阳性菌与阴性菌的细胞的细胞壁成分与结构有明显差异，也是细胞呈革兰氏阳性反应与阴性反应的重要原因。革兰氏阳性菌细胞壁厚约 20～80nm。层次界限不清晰，壁酸含量高达 90 %；革兰氏阴性菌细胞壁厚约 10nm，层次分明，壁酸含量仅占 5%，但其他成分比阳性菌复杂。青霉素的抑菌作用主要是通过抑制壁酸的合成，从而抑制细胞壁的形成。阳性菌因细胞壁的壁酸含量高，故对青霉素很敏感；阴性菌由于细胞壁壁酸含量少，故对青霉素不敏感。

细胞壁对细胞具有保护作用，机械强度很好，革氏兰阳性菌的细胞壁能耐受 20kg/cm^2的压力。细胞壁对物质的交换外部分调节作用，它的成分与抗原性，致病性及对病毒的敏感性都有关系。

(2)荚膜　荚膜(cap snla)是某些细菌表面的特殊结构，是位于细胞壁表面的一层松散的粘液物质，主要是葡萄糖与葡萄糖酸组成的聚合物，也有的细菌含有多肽与脂质。荚膜具保护作用，是细菌生存真核细胞内的保护伞。如保护细胞免受干燥的影响，保持病原菌免受细胞的吞噬。荚膜本身还可以作为细胞的营养物质，在营养缺乏时能被细菌所利用。

(3)鞭毛　鞭毛(flayllum)是某些细菌的运动器官，其结构与真核生物的鞭毛完全不一样。结构简单，是由一种被称为鞭毛蛋白(flayellin)的弹性蛋白质构成。

(4)细胞膜　细胞膜(cell membrane)又称质膜，是由磷脂双分子层与镶嵌蛋白质构成的有弹性的半透性膜。膜厚约 8～10nm，外侧紧贴细胞壁。其主要功能是选择性地交换物质，吸收营养物质，排出代谢物质，具有分泌与运输蛋白质的作用。细菌细胞膜含有丰富的酶系，执行许多代谢功能。细菌细胞膜的多功能性是区别于其它细胞膜的重要特点。如细菌细胞膜内侧含有电子传递与氧化磷酸化的酶系，具有执行真核细胞线粒体的部分功能。细胞膜内侧含有的一些酶与核糖体共同执行合成向外分泌蛋白质的功能，细胞膜上还含有细胞色素酶与合成细胞壁成分的酶，相当于真核细胞内质网与高尔基体的部分功能。

(5)中膜体　中膜体(mesosome)又称中间体或质膜体，由细胞膜内陷而成。每个细

胞内有一个或数个中膜体，其形状差异很大。中膜体起 DNA 复制的支点作用，在细胞分裂时，支点处形成两个中膜体，然后核物质再一分为二。

2. 细菌细胞的拟核区

细菌细胞的拟核区主要由一条环状的 DNA 分子组成。正常情况下，一个细菌细胞只有一个核区，在细菌处于生长增殖状态时，由于 DNA 的复制次数与细胞分裂的次数并不同步，一个细胞内可以同时存在几个 DNA 分子，往往出现几个核区。由于细菌细胞没有核膜 核与细胞质没有绝对地分开，DNA 复制、RNA 转录与蛋白质合成的结构装置没有在位置上区分开，因此基因复制、转录与表达过程没有严格的时间上的阶段性与位置上的区域性。也就是说，DNA 复制、RNA 转录与蛋白质翻译可以同时进行。这是细菌乃至原核生物与真核生物最显著的差异之一。细菌 DNA 分子边复制边转录，转录的 mRNA 在没有脱离 DNA 的状态下，又与核糖体结合翻译肽链。基因的复制与表达在时间与空间上是连续进行的。

3. 细菌细胞核外 DNA

细菌细胞除了核区 DNA 外，还有一些可自我复制的遗传因子，称为质粒(plasmid)。质粒是裸露的环状 DNA 分子，含有 N 个基因，能进行自我复制。但复制能力依赖于宿主细胞的机能，有时质粒可与核区 DNA 整合。细菌失去质粒 DNA 而不影响其正常的代谢活动。在遗传过程中，质粒 DNA 常用作基因重组与基因转移的栽体。

4. 细菌细胞的核糖体

细菌的细胞质中含有丰富的核糖体，每个细菌约含 5 000～50 000 个核糖体，少部分附着在细胞膜内侧，大部分游离于细胞质中。核糖体与 mRNA 形成多聚核糖体，是翻译肽链的结构。细菌核糖体的沉降系数为 70S，由一个 50S 的大亚基和 30S 的小亚基组成，是细菌合成蛋白质的场所。30S 的小亚单位对四环素与链霉素很敏感，50S 的大亚单位对红霉素与氯霉素很敏感，这些抗生素通过多肽翻译这一环节起到抑菌作用。

5. 细菌芽孢

在不利环境或耗尽营养时，有些细菌容易形成内生孢子，又称芽孢。它是对不良环境有抵抗力的休眠体。细菌细胞内的 DNA 等许多重要物质，积累于细胞一端，形成一种含水量较丰富的致密体，外面有一层很厚的壁，具有度过恶劣环境的能力，可以在杀死普通细菌或营养细菌的条件下存活。

二、真核细胞

真核细胞是以生物膜的进一步分化为基础，使细胞内部构建成许多更为精细的、具有专门功能的结构单位。真核细胞出现了核的结构和结构复杂的各种细胞器。虽然真核细胞由原核细胞进化而来，两者有着基本的共同特征，但是真核细胞无论在结构上还是遗传机制上，都比原核细胞更复杂、更精细，二者存在明显的差异。

三、原核细胞与真核细胞的比较

真核细胞与原核细胞在结构上存在很大差异(表 1－2)，另外，真核细胞与原核细胞

在基因组(genome)的组成上也存在差异,即:

(1)真核细胞的DNA含量更多,蕴藏着更多的遗传信息。真核细胞的DNA不是环状,而呈线状并包装成高度凝集的染色体结构。

(2)真核细胞的细胞器也含有DNA。在线粒体含有的DNA,可编码线粒体tRNA、rRNA和组成线粒体的少数蛋白质。

(3)原核细胞的mRNA转录与蛋白质翻译同时进行,真核细胞的mRNA在合成之后,必须在细胞核内经过剪接加工,再运输到细胞浆中翻译成蛋白。

表1—2 原核细胞与真核细胞的比较

特征		原核细胞	真核细胞
细胞大小		较小、1～10μm	较大、10～100μm
细胞结构	细胞核	无核膜、核仁(拟核)	有核膜、核仁(真核)
	细胞壁	主要由肽聚糖组成	主要由纤维素组成
	细胞器	无(除核糖体外)	有
	核糖体	有、70S(50S+30S)	有、80S(60S+40S)
	细胞骨架	无	有
	内膜系统	简单	复杂
	运动	简单原纤维及鞭毛	纤毛和鞭毛
	细胞分裂	无丝分裂(直接分裂)	以有丝分裂(间接分裂)为主
基因组	DNA的含量	少	多
	DNA分子结构	环状	丝状
	染色质或染色体	仅有一条裸露的DNA,不或与少量类丝蛋白结合	有两个以上DNA分子,与5种组蛋白结合
	基因结构	无内含子,无大量DNA重复序列	有内含子和大量的DNA重复序列
	转录与翻译	同时同地进行(在细胞质内)	核内转录,胞质内翻译
	转录和翻译后大分子的加工与修饰	无	有

四、植物细胞与动物细胞的比较

植物细胞与动物细胞具有基本相同的结构体系与功能体系;但植物细胞有一些动物细胞所没有的结构与细胞器,如细胞壁、液泡和叶绿体及其他质体。植物细胞在有丝分裂以后,体积增大,逐渐成熟。在成熟过程中,细胞的结构经历一个发育的阶段,如初生壁与次生壁的形成,液泡的形成与增大,有色体的发育等。动物细胞中的中心体等结构,在植物细胞中是不常见的。植物细胞所特有的细胞器主要有以下一些细胞器。

1. *细胞壁*

细胞壁在细胞膜之外,是无生命的结构,是在细胞分裂的过程中形成的。现在分裂细胞之间形成有弹性的初生壁(1～3μm),有些细胞还有坚硬的次生壁(5～10μm)。细胞壁

的主要成分是纤维素，还有果胶质、半纤维素与木质素等。细胞壁的某些部位有间隙，原生质可以由此通过，形成胞间连丝。细胞壁的主要功能是保护原生质体，并在很大程度上决定了细胞的形态与功能，对细胞起着支持保护的作用，同时还能防止细胞因吸胀而破裂，保持细胞的正常形态。另外，细胞壁也和植物组合质的吸收、蒸腾、运输和分泌等方面的生理活动有关。植物细胞是地球上最多的天然聚合物，如木材、纸和布的纤维。

2. 液泡

液泡(vacuoie)存在于细胞基质中。它是由脂蛋白膜包围的封闭系统，在液泡内含有大量的水和许多种类的有机物和无机物，包括盐、糖与色素等物质，它们多半是处于半溶解状态，很少有固态的。液泡内的液汁称为细胞液(cell sap)。不同类型或不同发育时期的细胞，其液泡的大小、形状、数目、成分都有差别。在幼期的细胞，如顶端分生组织细胞内，液泡很小，有时要用电镜才能看到。随着细胞的生长和分化，细胞的一些代谢物质和水分进入小液泡，使它们相应增大，并且逐渐合并为少数几个甚至一个大液泡。大液泡位于细胞中央。液泡是植物细胞的代谢库，有调节细胞内环境的作用。同时，具有压力渗透计的作用，使细胞保持膨胀状态。

3. 叶绿体

叶绿体(chiplorplast)是植物细胞内最重要、最普遍的质体，主要存在于叶肉细胞内，在地上器官表皮的保卫细胞内和其他绿色组织细胞中也存在。叶绿体内部结构复杂，它是进行光合作用(photosynthesis)的细胞器，利用叶绿素吸收光能并使之转化为化学能，同时利用二氧化碳和水制造有机物并释放氧的过程。光合作用包括一系列的生化反应过程，其反应中方程式为：

$$6CO_2+12H_2O\xrightarrow[\text{叶绿素}]{\text{光}}C_6H_{12}O_6+6H_2O+6O_2\uparrow$$

叶绿体通过光合作用形成的葡萄糖等有机物，成为人类和其他异养生物的食物来源，它是世界上成本最低、创造物质财富最多的“生物工厂”。

思　考　题

1. 为什么细胞是生命活动的基本单位？
2. 病毒的主要特征有哪些？
3. 细胞有哪些基本共性？
4. 原核细胞与真核细胞有哪些区别？
5. 为什么说支原体是最小最简单的细胞？

（杨　进）

第三章

细胞膜与细胞表面

知识要点

1. 细胞膜的化学组成、分子结构(流体镶嵌模型);
2. 细胞膜的基本特性和生理功能;
3. 细胞连接特别是紧密连接、间隙连接的特征和功能;
4. 细胞膜在信息传递过程中的重要作用;
5. 物质通过细胞膜的三种转运途径,特别是主动运输中关于钠钾泵的特点和作用。

细胞膜(cell membrane)是围在细胞质表面的一层薄膜,亦称质膜(plasma membrane),即细胞的外层界膜。具有独特的结构与功能。在真核细胞中,除了质膜以外,细胞内还有构成各种细胞器的膜,称为细胞内膜。相对于内膜,细胞膜也称为外周膜。外周膜和内膜统称为生物膜(biomembrane)。

质膜的出现是生命进化过程中一个重要的关键的阶段。没有它细胞的生存是不可能的,它确定了细胞成为生命的基本单位。细胞以质膜与周围其他细胞和外环境分隔开,构成一道特殊屏障,对细胞起着保护作用。质膜对于维持细胞内环境的相对独立和稳定,与外界环境不断地进行物质交换、能量转换和信息的传递等,都起着决定性的作用。对细胞的生存、生长、发育、分裂、分化都至为重要。大多质膜上存在激素的受体、抗原结合点、细胞识别位点,所以质膜在激素作用、免疫反应、细胞识别和细胞通讯等过程中也起着重要作用。生物膜与生命科学中许多基本问题以及有关的一些迫切需要解决的实际问题密切相关。近年来,生物膜的研究在生理学、生物化学、生物物理学、细胞学、免疫学、医学、药理学等许多方面都得到了重视。正确认识生物膜的结构与功能不仅对揭开生命的奥秘有重要意义,而且对解决医学、农业以及工业上一些实际问题也将会发挥重要作用。不同的细胞质膜与不同的内膜,各有其不同 的功能。但它们的化学组成和分子结构却有共同的特征。因此对质膜的研究也有助于对细胞内膜的了解。

第一节 细胞膜的分子结构

根据对各种细胞膜分析的结果表明,细胞膜主要含有蛋白质和脂类,还普遍存在有少量的糖类,此外还含有水、无机盐和少量的金属离子。蛋白质和脂类构成膜的主体,大体

上蛋白质约占膜总量的20%～70%,脂类约占30%～80%,糖类约占1%～10%。膜上的水约有20%呈结合状态,其余则为自由水。膜上金属离子和一些膜蛋白功能有关,其中钙离子对调节膜的生物功能有相当重要的作用。

细胞种类不同,细胞膜各种化学组分,特别是蛋白质和脂类的比例有很大差别,其范围可从1∶4～4∶1。一般来说功能复杂或多样的细胞膜,其蛋白质比例较高。如线粒体内膜的蛋白质成分可高达75%,脂类约占25%。功能简单的细胞膜中,所含蛋白质的种类和数量则较少,如神经组织中的髓鞘细胞膜主要起绝缘作用,其脂类约占75%～80%,蛋白质只有三种,含量约18%,显著低于脂类,糖类约3%(表3—1)。这些组分在膜中是如何排列和组织的,它们之间是如何相互作用的等等,这些关系到膜的分子结构问题。多年来许多学者进行了多方面研究,提出了许多膜的分子结构模型。本节将介绍几个较为重要的模型。

表3—1 膜的化学组成(%)

膜的类别	蛋白质	脂类	糖类	蛋白质/脂类
髓鞘	18.00	79.00	3.00	0.23
质膜				
人红细胞	49.00	43.00	8.00	1.14
血小板	33.00～42.00	50.00～51.00	7.50	
小鼠肝细胞	46.00	54.00	2.00～4.00	0.85
变形虫	54.00	42.00	4.00	1.29
内质网膜	67.00	33.00	2.03	
线粒体内膜	76.00	24.00	3.17	

一、膜蛋白

生物膜所含的蛋白叫膜蛋白。膜蛋白是膜功能主要的承担和执行者,它们在膜上有特定的功能,膜如果缺少蛋白质就无功能活性。膜蛋白的种类和含量与膜的功能密切相关。膜蛋白在构型上多为球形蛋白。它们结合于膜上的方式不同,反映出蛋白质所担负的功能不同。根据其与膜脂相互作用的方式及其在膜中所在的位置不同,可分为两大类:外在蛋白(或外周蛋白,extrinsic or peripheral protein)和内在蛋白(或整合蛋白,intrinsic or integral protein)。

(一)外在蛋白

外在蛋白约占膜蛋白的20%～30%,而在红细胞膜中约占50%,如红细胞膜内表面的血影蛋白(spectrin)就是一种外在蛋白。外在蛋白的主要特点是分布在膜的内外表面(图3－1A、B),主要在内表面,为水溶性的,它们不直接与脂双层疏水部分相连接,常常通过静电作用、氢键、离子键与膜脂分子的极性头部相结合,或通过与膜内在蛋白质亲水部分的相互作用,间接与膜结合(图3－1C、D)。外在蛋白的结合力较弱,比较容易分离提纯。只要改变溶液的离子强度或pH甚至提高温度就可以从膜上分离下来,膜结构并不被破坏。但不能再与脂类聚合重新形成膜结构。

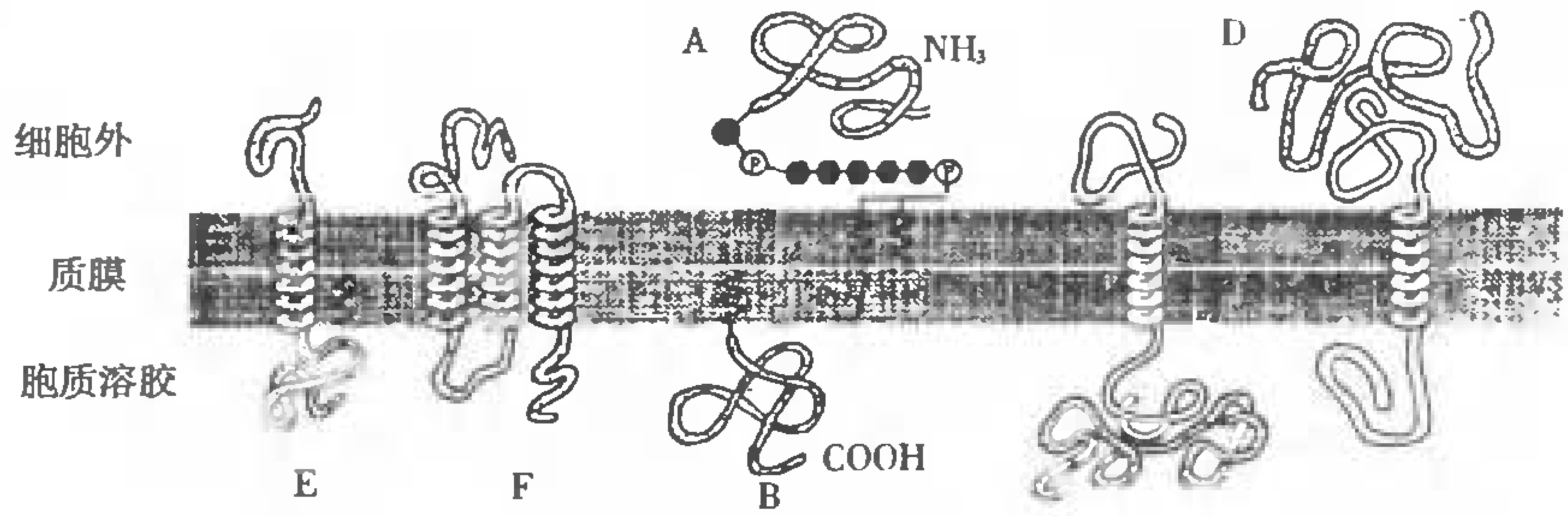


图 3—1 膜蛋白与脂双层结合方式示意图

(二)内在蛋白

内在蛋白是细胞功能的承担者。约占膜蛋白的 70%～80%，一般在功能较复杂的细胞膜中较多，反之较少。其以不同成度嵌入脂双层的内部，多为横跨全膜(图 3—1E、F)，许多膜内在蛋白质的多肽链可横穿膜一次或多次，以疏水区域与脂双层中脂类分子的疏水尾部相互作用，亲水区域暴露在膜的一侧或两侧表面。因此这些蛋白质也具有双型性。这种蛋白质跨越脂双层，也称跨膜蛋白(transmembrane protein)。内在蛋白与膜结合非常紧密，不易分离，只有用去垢剂使膜崩解后才可分离出来，分离后易失去其正常构型。一旦去除去垢剂后，它们又能再聚合成水不溶性或与脂类形成膜结构。

很多膜蛋白在脂双层中能自由移动，说明了生物膜的流动性。但并不是一切膜蛋白都能在膜中移动，有些膜蛋白是不能移动或不能自由移动的，如上皮细胞膜上的运输蛋白和各种酶就只有一定限度的移动而不能完全自由移动。

膜蛋白的功能是多方面的，有些膜蛋白可作为“载体”而将物质带入或带出细胞。有些膜蛋白是激素或其他化学物质的特异受体，如甲状腺细胞上有接受来自脑垂体的促甲状腺素(TSH)的受体。膜表面还有各种酶(蛋白质)，使特异性的化学反应能在膜上进行。细胞识别功能也决定于膜表面的蛋白质。膜蛋白还有机械支持作用。

二、膜　　脂

生物膜上的脂类称为膜脂。膜脂是生物膜的基本成分，构成膜的脂类有磷脂、胆固醇和糖脂 3 种类型，其中以磷脂为最多。

(一)磷脂

磷脂(phospholipid)是最重要的脂类，几乎所有细胞膜中都含有磷脂。约占整个膜脂的50%以上。磷脂可分为两类：甘油磷脂和鞘磷脂。甘油磷脂包括卵磷脂(磷脂酰胆碱)、脑磷脂(磷脂酰乙醇胺)、磷脂酰丝氨酸。还有磷脂酰肌醇，数量虽少，但功能也很重要。它们由磷脂酰碱基和脂肪酸通过甘油基团结合而成。磷脂酰碱基部分较短为头部，极性很强，为亲水性；脂肪酸部分是两条较长的碳氢链(脂肪酸链)为尾部，是非极性的，疏水的。这种一头亲水一头疏水的分子称为双亲媒性分子或称双型性分子、兼性分子(图3—2)。

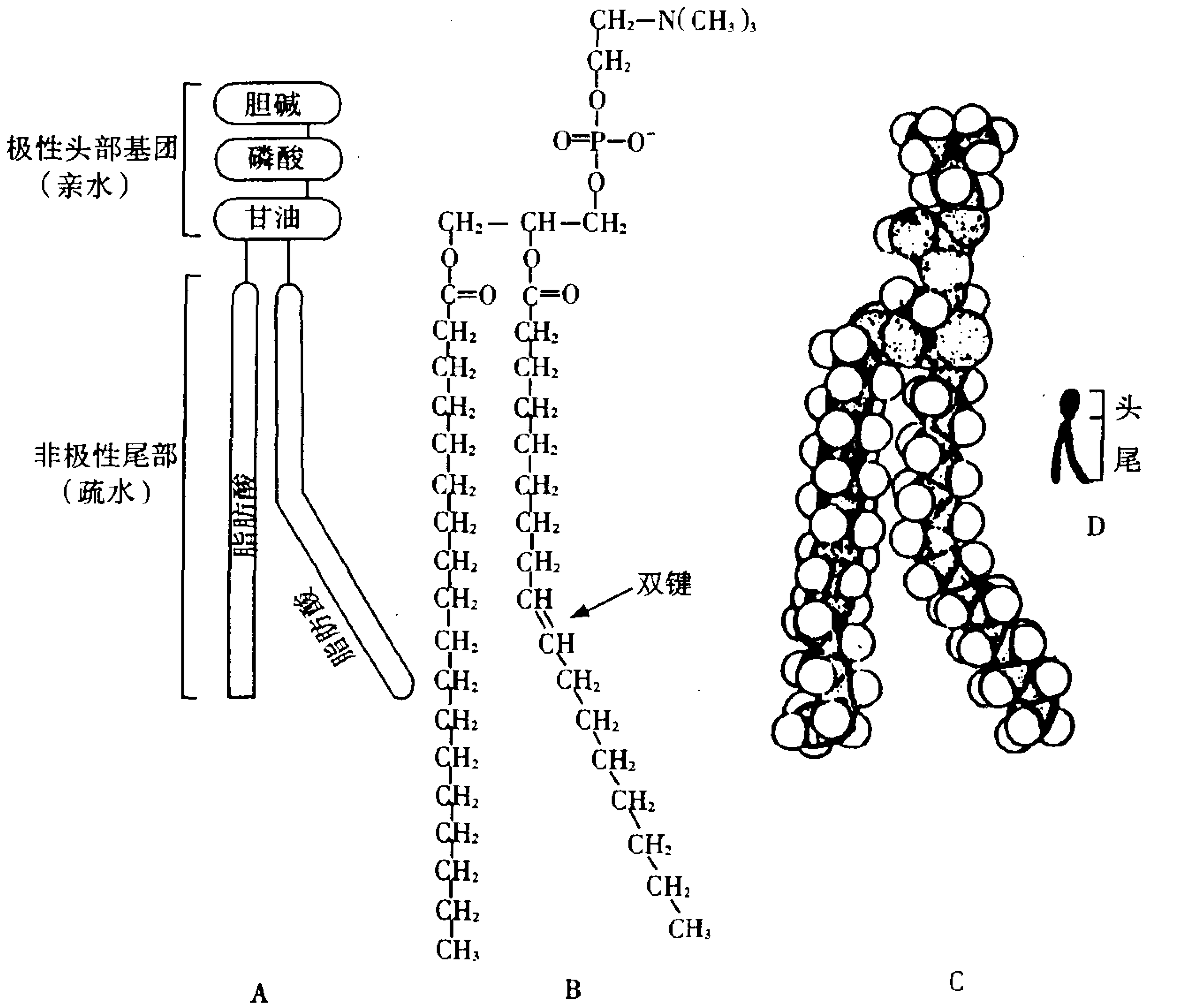
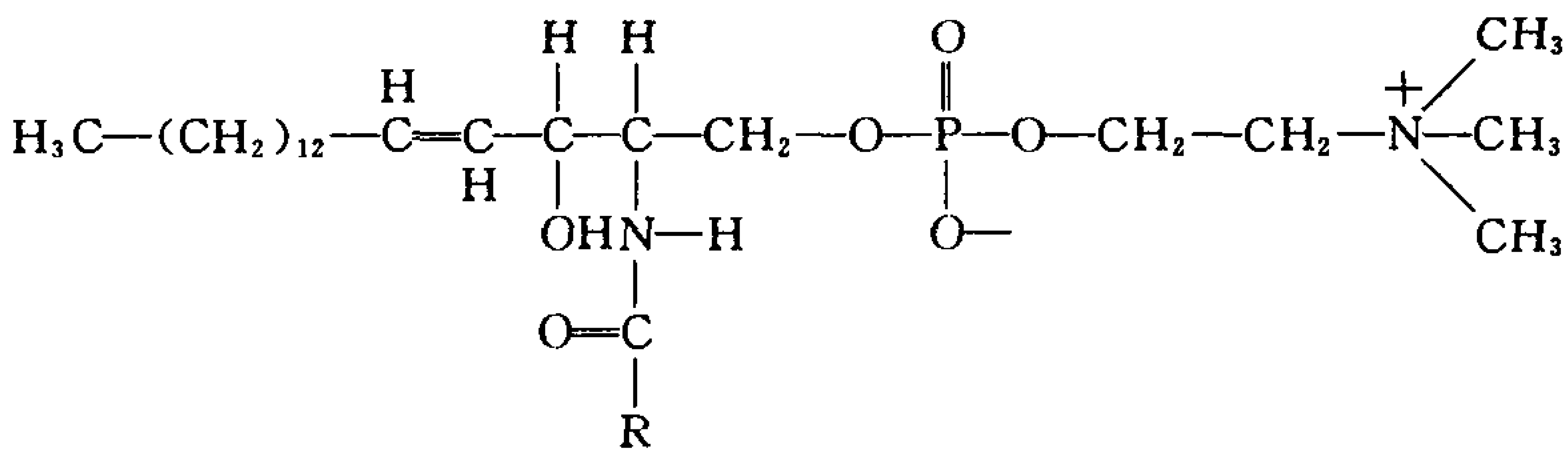


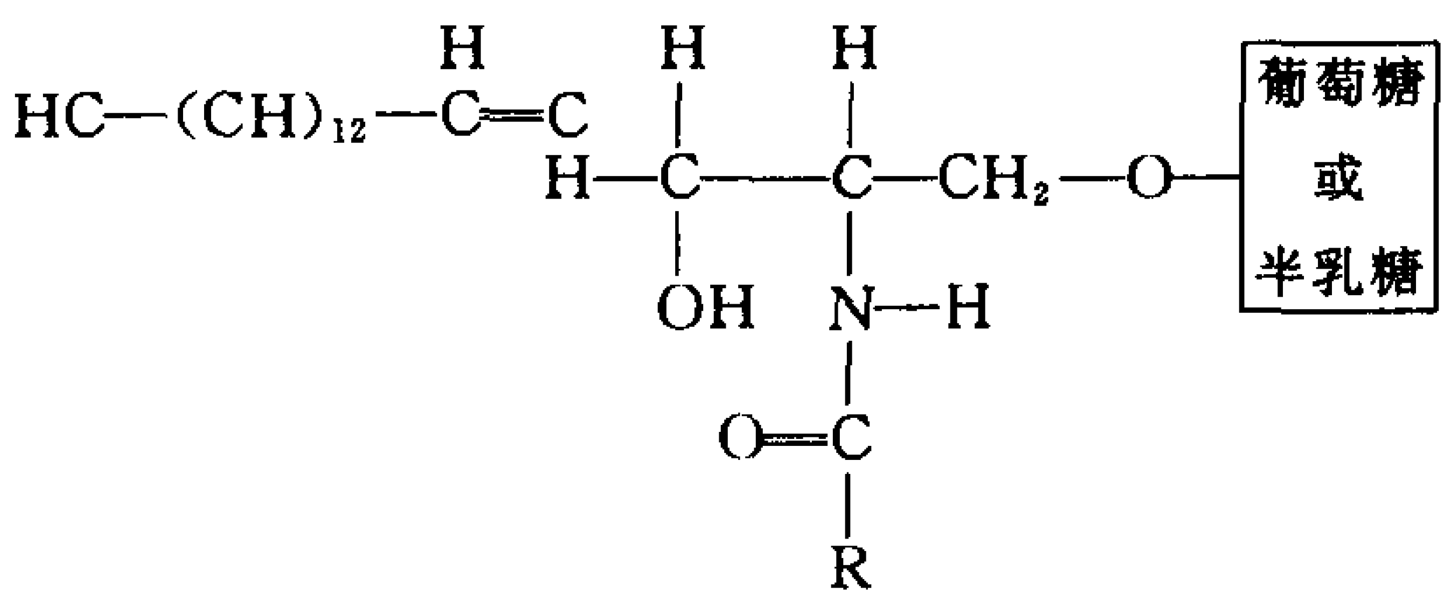
图 3—2 磷脂酰胆碱分子的结构

A. 分子结构示意图；B. 结构式；C. 空间结构模型；D. 空间结构符号

鞘磷脂的结构与卵磷脂相似，但以鞘氨醇代替磷酸甘油脂中的甘油，其氨基和脂肪酸链形成酰胺键，只有一条脂肪酸链（图 3—3）。



鞘磷脂



脑苷脂

图 3—3 鞘磷脂及脑苷脂

(二)胆固醇

胆固醇(cholesterol)在真核细胞的质膜中含量较多。一般不超过膜脂的 1/3。其分子包括三部分:羟基团为极性头部,非极性的类固醇环结构和一个非极性的碳氢尾部(图 3—4)。胆固醇对调节膜的流动性,加强膜的稳定性以及降低水溶性物质的通透性等都起着重要的作用。

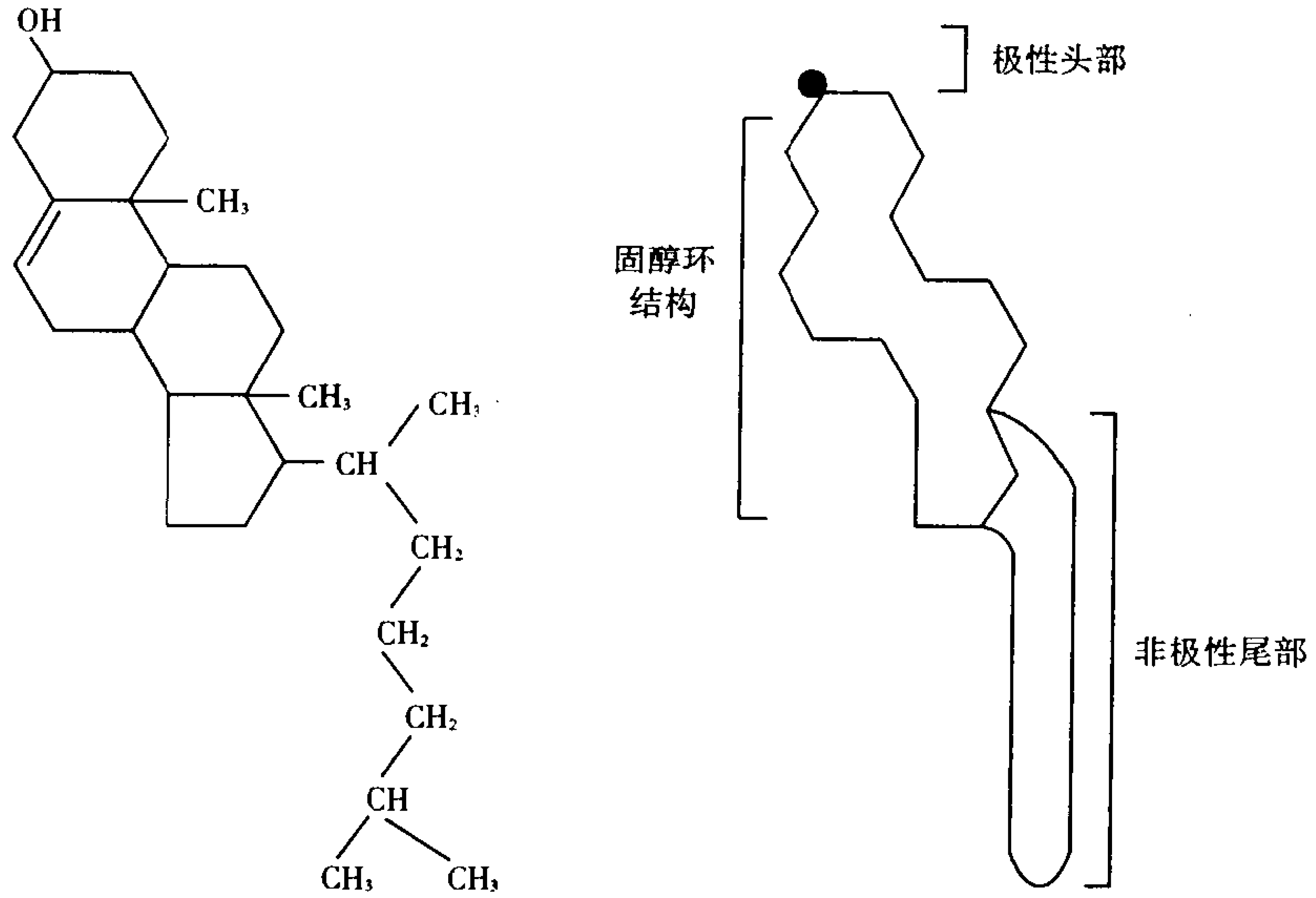


图 3—4 胆固醇的分子式及空间结构模型

(三)糖脂

糖脂(glycolipid)是含有一个或几个糖基的脂类,在所有细胞膜表面都能找到,大约占细胞膜外层脂类分子的 5%。目前已发现 40 余种糖脂,不同的细胞中所含糖脂的种类不同。它的结构与鞘磷脂相似,只是头部以糖基代替磷脂酰胆碱。如脑苷脂类是最简单的糖脂,它只有一个半乳糖或葡萄糖残基作为极性头部(图 3—3)。变化最多最复杂的糖脂是神经节苷脂,其头部除可含多达 7 个糖残基外,还含有 1 个或几个唾液酸。神经节苷脂是神经元细胞膜具有的特征性成分,它也少量地存在于许多动物细胞。神经节苷脂本身也是一类膜上受体,已知破伤风毒素、霍乱毒素、干扰素、促甲状腺素、绒毛膜促性腺激素和 5-羟色胺等的受体就是不同的神经节苷脂。

上述三种膜脂在不同类型细胞膜中的含量比例、分布是不同的(表 3—2),但它们有共同的结构特点,即它们都是双亲媒性分子。由于膜脂的这种结构特点,使其具有一种独特的物理性质,当它们位于空气—水或油—水界面时,它们往往排列在界面上,亲水的头部暴露在外边伸向水中,疏水的尾部则相互聚集埋藏在里边避开水面,伸向空气(或油)。在水环境中,磷脂分子聚集,亲水头部与水面接触,疏水尾部避开水,向着分子团的内面,形成小球形分子团。或在水量适宜时,分子排成片层(或称液晶)形式。片层由双层磷脂分子组成,分子的亲水头部伸向两侧表面,疏水的尾部伸向分子双层的内侧,这种片层称

为脂双分子层。或者由磷脂分子形成球形的脂质体(图 3—5)。大部分磷脂和糖脂分子在水环境里能自发地形成双层,而且这样的脂双层又能自我封合成脂质体。磷脂分子能自发形成双层,具有自我组装、自我封合的特性及流动性,对其构成生物膜的主要组成之一是很有意义的。总之,膜脂的结构特点是:头部亲水面向水面,在水相中可形成团粒或片状双层结构。

表 3—2　膜的脂类组成(总脂类重量的百分数)

膜的类别	卵磷脂	脑磷脂	磷脂酰丝氨酸	磷脂酰肌醇	鞘磷脂	胆固醇	糖脂
肝细胞膜	24.00	7.00	4.00	4.00	19.00	17.00	7.00
红细胞膜	17.00	18.00	7.00	2.20	18.00	23.00	3.00
髓鞘	10.00	15.00	9.00		8.00	22.00	28.00
线粒体内膜	45.00	24.00	1.00	6.00	2.50	3.00	痕量
线粒体外膜	50.00	23.00	2.00	13.00	5.00	5.00	痕量
内质网	40.00	17.00	5.00	8.00	5.00	6.00	痕量

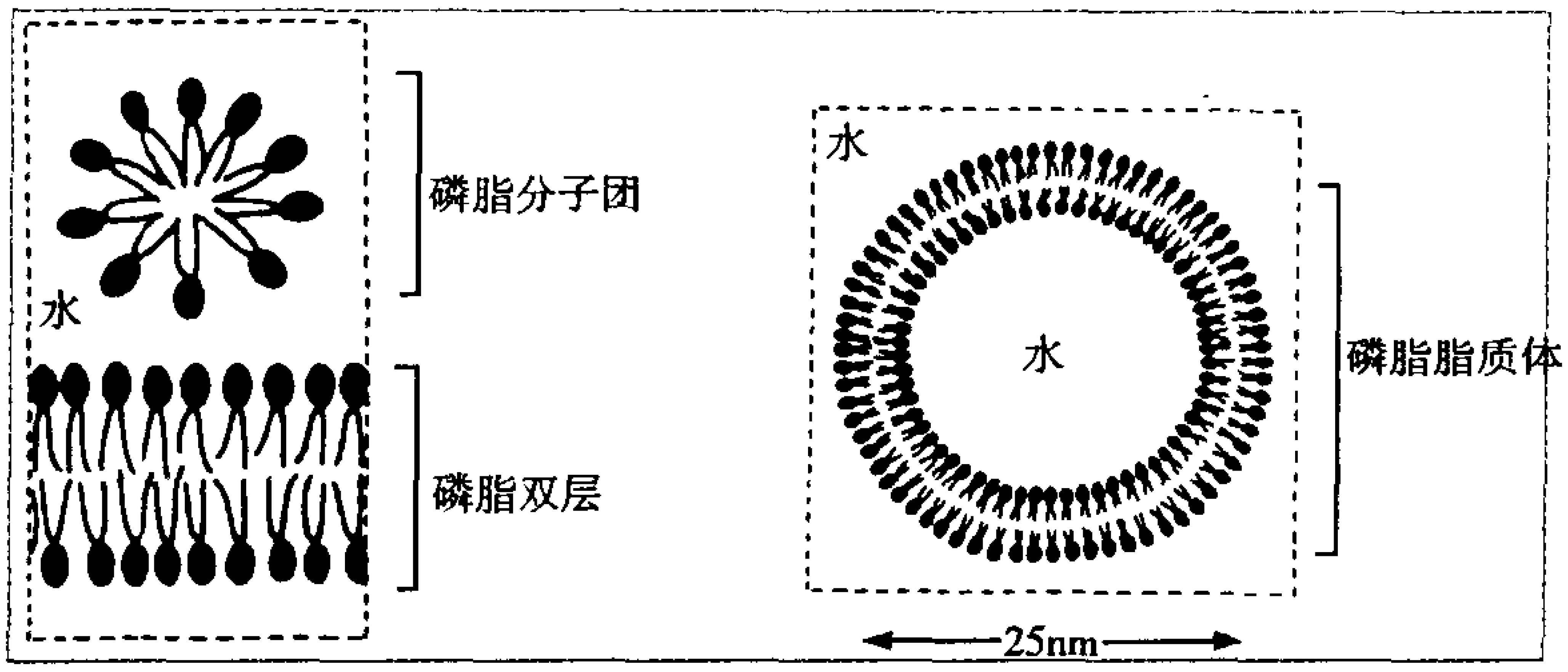


图 3—5　磷脂的分子团、磷脂双层及脂质体

此外,膜脂的亲水部分与膜蛋白的亲水氨基酸侧链结合,膜脂的疏水部分与膜蛋白的疏水的氨基酸侧链部分进行疏水力的结合,这种力的结合使膜成为一种稳定的结构。膜脂对膜功能蛋白的活性主要有两方面作用:一是膜脂构成膜的骨架,为膜蛋白(酶)维持构象、表现活性提供适宜环境,但膜脂本身不参与反应。二是膜上很多种酶的活性也依赖于膜脂的存在。

根据磷脂分子在水相中形成稳定的脂双层的趋势而制备的人工膜为脂质体。脂质体可用磷脂和胆固醇制造,它们是天然存在于哺乳动物细胞膜中的膜脂,还可嵌入不同的膜蛋白,所以脂质体膜类似于天然生物膜,是研究膜脂与膜蛋白及其生物学性质的极好实验材料。脂质体中裹入 DNA 可用于基因转移。在临床治疗中,脂质体也有诱人的应用前景。脂质体中裹入不同的药物或酶等具有特殊功能的生物大分子,可望诊断与治疗多种疾病。特别是脂质体技术与单抗及其他技术结合,可使药物更有效地作用于靶细胞以减少对机体的损伤。脂质体中亲水性物质包裹在脂质体微囊的水溶液中,而疏水性物质则分布于脂质体膜内。脂质体和细胞接触后可被吸附于细胞表面,脂质体内的磷脂同细胞膜的脂类进行交换,发生融合,脂质体内含物直接进入细胞质,发挥其生理作用。脂质体

进入机体后主要聚集在网状内皮系统(肝、脾、肺),仅肝摄取的脂质体就占静脉注射总量的 50%以上,脑、小肠等其他器官的摄取率很低。

三、膜　　糖

细胞膜表面的糖类总称膜糖。它们大多是与膜脂、膜蛋白以共价键相结合的低聚糖,主要分布在膜外表面。组成低聚糖的单糖主要有葡萄糖、半乳糖、甘露糖、岩藻糖、半乳糖胺、葡糖胺、唾液酸等。一般由 1~10 个单糖或单糖衍生物组成低聚糖链(寡糖链),有直链也有分枝链。它们与蛋白质的多肽链的氨基端共价结合成糖蛋白,与脂类分子亲水端共价结合成糖脂。它们具有重要的生理功能,只要是和细胞与环境相互作用有关的,都涉及到糖脂和糖蛋白。

四、膜的分子结构模型

细胞膜中蛋白质和脂类分子是如何排列和组建起来的,它们之间如何相互作用? 这些都关系到膜的分子结构问题。对于细胞膜分子结构的研究,多年来一直是学者们最为重视的课题之一。从 1935 年开始,科学家们先后提出了几个较为重要的生物膜分子结构模型:片层结构模型;单位膜模型;流体镶嵌模型;晶格镶嵌模型;板块模型等。其中流体镶嵌模型已被广泛接受。

(一)片层结构模型

James Danielli 和 Hugh Davson 发现,细胞膜的表现张力比油—水界面的表面张力低得多,因此,认为细胞膜不可能是单纯由脂类构成的,推测质膜中还含有蛋白质成分。于是在 1935 年他们提出了第一个质膜结构模型——片层结构模型。即蛋白质一磷脂一蛋白质的三夹板式结构。这一模型影响达 20 年之久,且模型中提出的脂质双层排列方式一直沿用至今。

(二)单位膜模型

20 世纪 50 年代末,J、D、Robertson 用超薄切片电子显微镜观察研究了各种细胞膜和细胞内膜,获得了清晰的膜的暗一亮一暗三层结构的图像。他修改了片层结构模型,提出了单位膜模型。并大胆地推断所有的生物膜都由蛋白质一脂类一蛋白质的单位膜构成。他认为生物膜内外层为蛋白质层,染色深,厚度约为 2nm,中间为脂类层,染色淡,厚度为 3.5nm,总厚度为 7.5nm。随后在一些实验的基础上又不断地提出了一些膜的分子结构模型。其中流体镶嵌模型受到广泛地支持。

(三)流体镶嵌模型

流体镶嵌模型是 S. J. Singer 和 G. Nicolson 在 1972 年提出的(图 3—6)。这一模型随即得到各种实验结果的支持,该模型保留了单位膜模型中有关脂类双分子层的正确概

念，并在脂类和蛋白质的相互关系及脂类双分子层的物理特性等方面提出了新的概念。这一模型反映了膜结构的新进展，能解释许多其它模型所不能解释的现象。这一模型的突出特点是：强调了膜的流动性，膜蛋白和膜脂均可侧向运动；蛋白质镶嵌在脂类中表现出分布的不对称性。有的镶在脂双层的表面，有的则部分或全部嵌入其内，有的横跨整个脂双层。这些特点对膜功能的复杂性提供了物质基础。

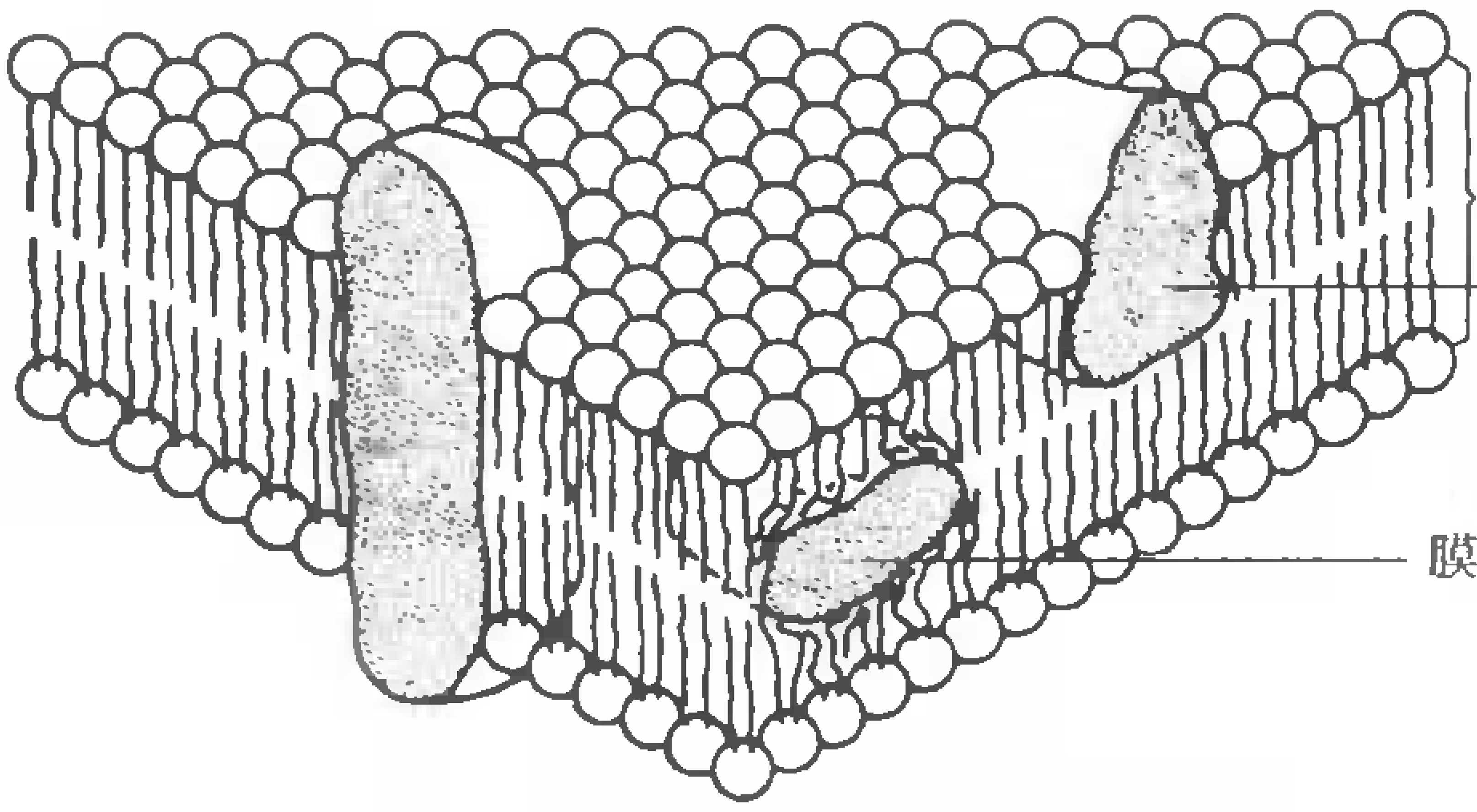


图 3—6　流体镶嵌模型

流体镶嵌模型虽然可以解释许多膜中所发生的现象，但它也有不足之处。它忽视了蛋白质分子对脂类分子流动性的控制作用，忽视了膜的各部分流动性的不均匀性等等。因此，又有人提出了一些新的模型。

（四）晶格镶嵌模型

1975 年 Wallach 提出了晶格镶嵌模型，强调生物膜中流动的脂质是在可逆的进行无序（液态）和有序（晶态）的相变，膜蛋白对脂类分子的运动具有控制作用。膜内在蛋白可使其周围的脂类分子不发生单独活动，因而形成界面脂（图 3—7），它和膜内在蛋白一起构成了膜中晶态部分（晶格），而流动的脂类仅呈小片的点状分布。因此，脂类的流动性是局部的，并非整个的脂类双分子层都在进行流动，这就比较合理地说明了生物膜既有流动性，又具有相对的完整性及稳定性的原因。

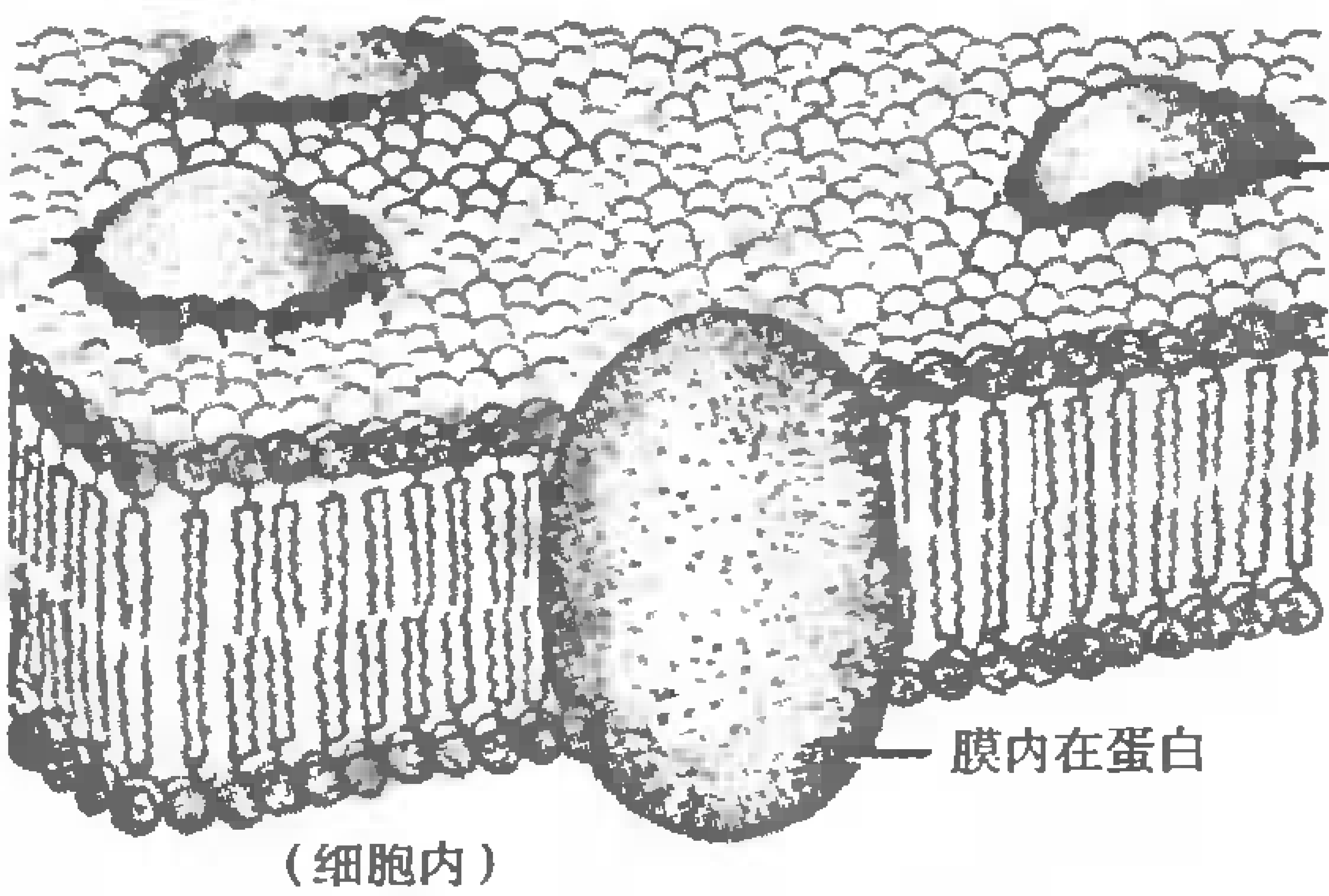


图 3—7　界面脂

在 1977 年 Jain 和 White 提出了板块镶嵌模型，这一模型强调生物膜是由具有流动性程度不同的“板块”镶嵌而成的。事实上晶格镶嵌模型和板块镶嵌模型与流体镶嵌模型没有本质差别，可看作是对流体镶嵌模型的充实和完善。

第二节　细胞膜的特性

细胞膜具有两个显著的特性：膜的不对称性和膜的流动性

一、膜的不对称性

细胞膜内外两层组分分布和功能有很大差异，人们称这种差异为膜的不对称性。

（一）膜脂分布的不对称

细胞膜内外两层中的膜脂种类和含量有明显的不同。在不同的细胞膜脂不对称性差异很大，不易改变。以红细胞膜为例，含胆碱的磷脂，如磷脂酰胆碱、鞘磷脂主要分布在膜的外层，鞘磷脂有较长的碳氢链，可延伸于膜全层，从而可影响膜的流动性。含氨基酸的磷脂，如磷脂酰丝氨酸、磷脂酰乙醇胺和磷脂酰肌醇主要分布在膜的内层。胆固醇在外层含量较多，对膜的流动性有调节作用。含有低聚糖的糖脂的分布表现出完全不对称性，其只存在于膜外层，并将糖基暴露在膜外表面。糖脂的这种分布是完成其生理功能的结构基础。

（二）膜蛋白分布的不对称

膜蛋白在脂双层中的分布是绝对不对称的，膜两侧嵌入蛋白的数量、位置、种类不同，每种膜蛋白在膜内都有特定的排布方向，如细胞表面的受体、膜上载体蛋白质等，都是按一定的方向传递信号和转运物质，没有同一种蛋白质既分布于膜内层，又分布于膜外层，即使是膜内在蛋白贯穿膜全层，其亲水端的长度和氨基酸的种类、顺序也不同。外在蛋白分布在膜的内外表面的定位也是不对称的，其主要附着在膜的内表面。膜蛋白的不对称性是生物膜完成复杂的在时间与空间上有序的各种生理功能的保证。

（三）糖脂和糖蛋白都分布于细胞膜的外表面

总之，细胞膜内外两层的组成分布是不对称的，从而使膜的功能产生了方向性，使膜的两侧具有不同的功能，膜的不对称性具有重要的生物学意义。

二、膜的流动性

膜的流动性是指组成膜的分子的运动，包括膜脂的流动性和膜蛋白运动性。膜的流动性是生物膜的基本特征之一，是保证正常膜功能的重要条件。

(一)膜流动性产生的原因

细胞膜之所以有流动性,是由于作为膜骨架的脂质双分子层具有液晶态结构,它的排列既是有序的,又是可以流动的,这是生物膜极为重要的特性。在生理常温下,膜脂多呈液晶态,当温度下降至某一点时,液晶态便转变为晶态,温度上升时晶态又可转变为液晶态。这种状态的相互转化叫做相变,引起相变发生的温度称为相变温度。大量研究证明,在相变温度以上时,液晶态的膜脂处于流动状态,而且脂类分子具有不同形式的运动,膜蛋白也处于运动状态,与脂类协同完成细胞膜的各种重要的功能。

(二)膜脂、膜蛋白的运动方式

1. 膜脂类分子的运动

近年来,人们应用许多新技术如电子自旋共振技术、磁共振技术、差示扫描量热术等来测量膜脂类分子运动。研究表明,脂类分子在相变温度以上的条件下,有以下几种方式(图 3—8)。

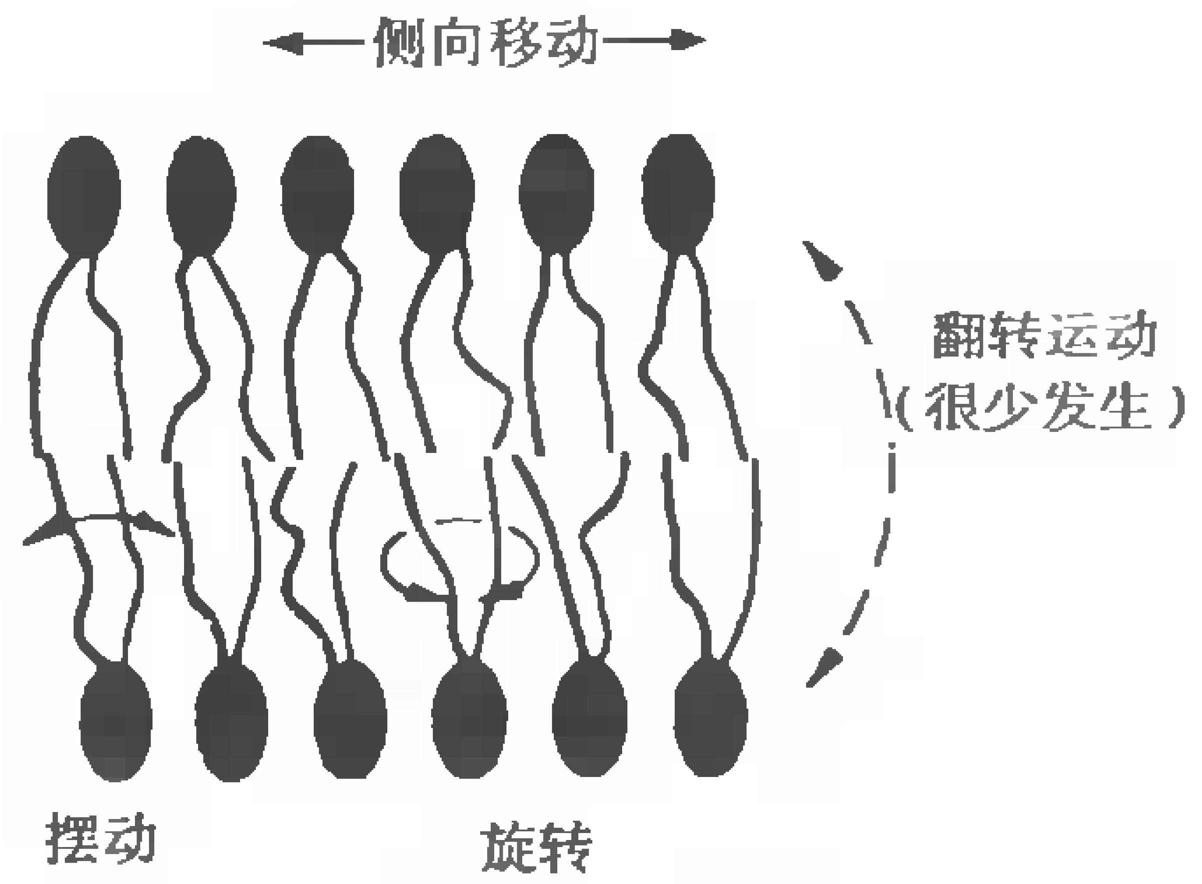


图 3—8 脂质分子在膜上的流动

(1)侧向移动 在膜平面,脂类分子很容易与同一层的邻近的分子交换位置,其速度相当快,1 秒钟约 10^7 次。这样产生了快速地侧向扩散,扩散系数(D)约为 $10^{-8}cm^2/s$。即平均 1 个脂类分子在 1 秒钟内扩散的距离约为 $2\mu m$。

(2)旋转运动 膜脂分子围绕与膜平面垂直的轴进行旋转,运动的平均相关时间约为 10^{-6}~10^{-9} 秒。而且膜脂的碳氢链是有韧性可弯曲的。最大程度的弯曲发生在脂双层的中心部分,最小程度的弯曲是接近于极性头部。

(3)翻转运动 是指膜脂分子从脂双层的一层翻转至另一层的运动。运动速度很慢,红血细胞膜膜脂分子翻转运动的半存期约为 20~30 秒。

(4)左右摆动 膜脂分子围绕与膜平面相垂直的轴进行左右摆运。

(5)伸缩振荡运动 即膜脂脂肪酸链沿着与双分子层平面相垂直的轴进行伸缩、振荡运动。运动的速度约为 10^{-9} 秒。

此外,还有脂肪酸烃链围绕 C—C 键旋转而导致的异构化运动。旋转异构化是脂分子运动的基础,也是膜流动性的主要因素。在相变温度以下,有些方式的运动仍可进行,

但其速度变慢。

2. 膜蛋白质分子的运动

(1)侧向移动　膜蛋白在膜脂双层内能进行侧向扩散,但其扩散速度较慢。已经测量了种种不同膜的多种膜的多种蛋白分子的侧向扩散率,其扩散系数(D)变化范围为 $5\times10^{-9}\sim5\times10^{-12}cm^2/s$。有人认为内在蛋白扩散系数与其疏水部分半径的对数成比例。因此,一个分子量约为 100kDa 的内在蛋白,其扩散系数仅为膜脂扩散系数的 50%左右。

(2)旋转运动　像膜脂一样,膜蛋白也能围绕与膜平面相垂直的轴进行旋转运动。不同内在蛋白的旋转速率有很大差异。这与蛋白质本身及其微环境的差异有关。如视杆外段盘状膜经磷脂酶处理去除磷脂后,则其旋转扩散将逐渐减慢,如果去除 70%的脂类,就不再进行旋转扩散。

(三)影响膜流动性的因素

影响膜流动性的因素很多,其中影响膜脂流动性的因素,主要来自于膜本身的组分、遗传因子、环境的理化因素(如温度、pH、离子强度、药物等)。从膜的组分上来说:一是胆固醇的影响。胆固醇对膜的流动性起着重要的调节作用。在相变温度以上,胆固醇含量的增加,可增加膜脂的有序性,限制膜的流动性。在相变温度以下,膜脂处于晶态,胆固醇又能扰乱膜脂有序性的出现,阻止晶态形成,使膜处于中间状态的流动。多数情况下,胆固醇的作用是防止膜脂由液相变为固相,以保证膜脂处于流动状态。二是不饱和键含量和链的长度也决定膜的流动性。一般来说,脂肪酸链越短、不饱和程度越高,膜脂流动性越大。细胞常常通过增加不饱和脂肪酸的含量来调节膜脂的相变温度以维持膜脂的流动性。三是卵磷脂与鞘磷脂的比值。哺乳动物细胞膜中,卵磷脂和鞘磷脂的含量约占整个膜脂的 50%。两者由于结构的差异、含量的不同,流动性有很大的差异。其中卵磷脂所含的脂肪酸不饱和程度高,相变温度较低,而鞘磷脂则相反,它含的脂肪酸饱和程度高,相变温度也较高,且范围较宽。在 37°C 时,卵磷脂和鞘磷脂虽然二者都处于流动状态,但后者的粘度比前者大 6 倍,因而鞘磷脂含量高则流动性低。细胞衰老和动脉粥样硬化,细胞膜中卵磷脂与鞘磷脂的比值逐渐下降,其流动性也随之降低。膜蛋白在脂双层中的运动性受到许多因素的影响和限制。如内在蛋白聚集形成复合物,使其运动减慢,内在蛋白与外在蛋白的相互作用,内在蛋白与细胞骨架成分的相互作用、与膜脂分子的作用与膜内外表面结合的药物的作用,都会影响或限制膜蛋白的运动性。

(四)膜流动性的生理意义

膜适宜的流动性是膜行使正常功能的必要条件。

1. 膜的流动性与膜上酶的活性

已有实验证明膜上酶的活性与膜的流动性有关。在一定范围内,膜的流动性大,有利于膜中的酶分子运动,使酶活性增强。

2. 膜的流动性与物质运输

膜的流动性与物质运输的关系较为明显。如在协助扩散和主动运输中,一些载体蛋白分子的运动性,取决于它们在膜中脂类分子的流动性,已有实验证明一些特定的物质运

输与膜的流动性相关。通过膜的大分子的运输中由受体介导的胞吞作用，形成有被小泡等一系列过程，都须有膜的流动性才能完成。

3. 膜的流动性与细胞信息传递、激素、药物的作用

细胞的信息传递系统在细胞膜上，膜将外界刺激信息传递到细胞内引起一系列变化，最后作出相应的反应。膜适应的流动性能使激素的作用得以正常表现。在药物作用方面，实验表明，局麻药、全麻药、吗啡衍生物及抗抑制药物均显著影响膜脂从凝胶态较变到液晶态。实验证实蒽素及红必霉素治疗癌是通过与膜脂的相互作用，即增加膜的流动性而起作用的。

4. 膜的流动性在细胞周期中的变化

在细胞周期中膜的流动性也有变化。应用顺磁共振技术研究中国仓鼠卵巢细胞膜流动性的变化，结果在细胞分裂期(M)细胞膜的流动性最高，在 G_1 期和 S 期膜的流动性最低。

5. 膜的流动性在细胞发育过程中的变化

在发育过程中细胞膜的流动性有明显变化。例如，成年鼠脂肪细胞膜与幼年鼠相比较，其磷脂的饱和脂肪酸含量较高，膜流动性较低。

总之，膜的流动性具有十分重要的生理意义。可以说一切膜的基本活动均在细胞膜的流动状态下进行。若细胞膜固化，粘度增大至一定程度，某些物质传送中断，膜内酶的活动性将终止，最后导致细胞死亡。为了使生物膜具有合适的流动性以行使其正常功能，生物体可以通过细胞代谢等方式予以调控，如超出调节的范围，细胞就难以维持正常的功能而产生病态。

三、膜的功能

细胞膜在细胞生活中起着重要作用，细胞与环境发生的一切联系和反应，都必须通过细胞膜。它是细胞膜内外物质流、信息流、能量流的出人门户。

(1)保持细胞有相对的独立性，为细胞的生命活动提供相对稳定的内环境；

(2)选择性的物质运输，包括代谢底物的输入与代谢产物的分泌或排除，其中伴随着能量的转换；

(3)具有细胞识别位点，完成细胞内外信号跨膜传递；

(4)为多种酶提供结合位点，使酶促反应高效有序地进行；

(5)介导细胞与细胞、细胞与基质之间的连接；

(6)参与形成具有不同功能的细胞表面特化结构。

第三节　细胞表面及其特化结构

质膜并不是细胞的最外边界，各类细胞在质膜外还附有一些物质和结构。细胞表面(cell surface)就是指包围在细胞质外层的一个复合结构体系和多功能体系，是细胞与外环境物质相互作用，并产生各种复杂功能的部位。对它的结构和功能的研究很重要，因为

它几乎在所有细胞的活动中，都起着非常重要的作用。细胞表面的结构以质膜为主体，包括质膜外的细胞外被(cell coat)。广义的细胞表面还包括细胞连接和其它一些结构。

细胞表面的功能很复杂，除对细胞的支持和保护外，与整个细胞的行为、生理活动、相互识别、粘着、物质运输、信息传导、细胞运动、生长分化、衰老以及病理过程都有着密切联系，是近年来分子细胞生物学研究的新领域。

一、细胞外被

细胞外被又称糖萼，曾用来指细胞膜外表面覆盖的一层粘多糖物质。细胞外被伸展于质膜的外表面，它不是细胞膜外面的独立结构，而是质膜中的糖蛋白和糖脂向外表面延伸出的寡糖链部分。因此，细胞外被实际上是质膜结构的一部分。糖蛋白的蛋白质主要部分嵌于脂双层的疏水区，糖脂的脂类部分埋在细胞膜的脂双层中，糖蛋白和糖脂的糖链部分全部伸向细胞膜的外表面(图 3－9)。细胞外被对细胞具有保护作用；细胞识别与细胞通讯作用；物质运输作用。

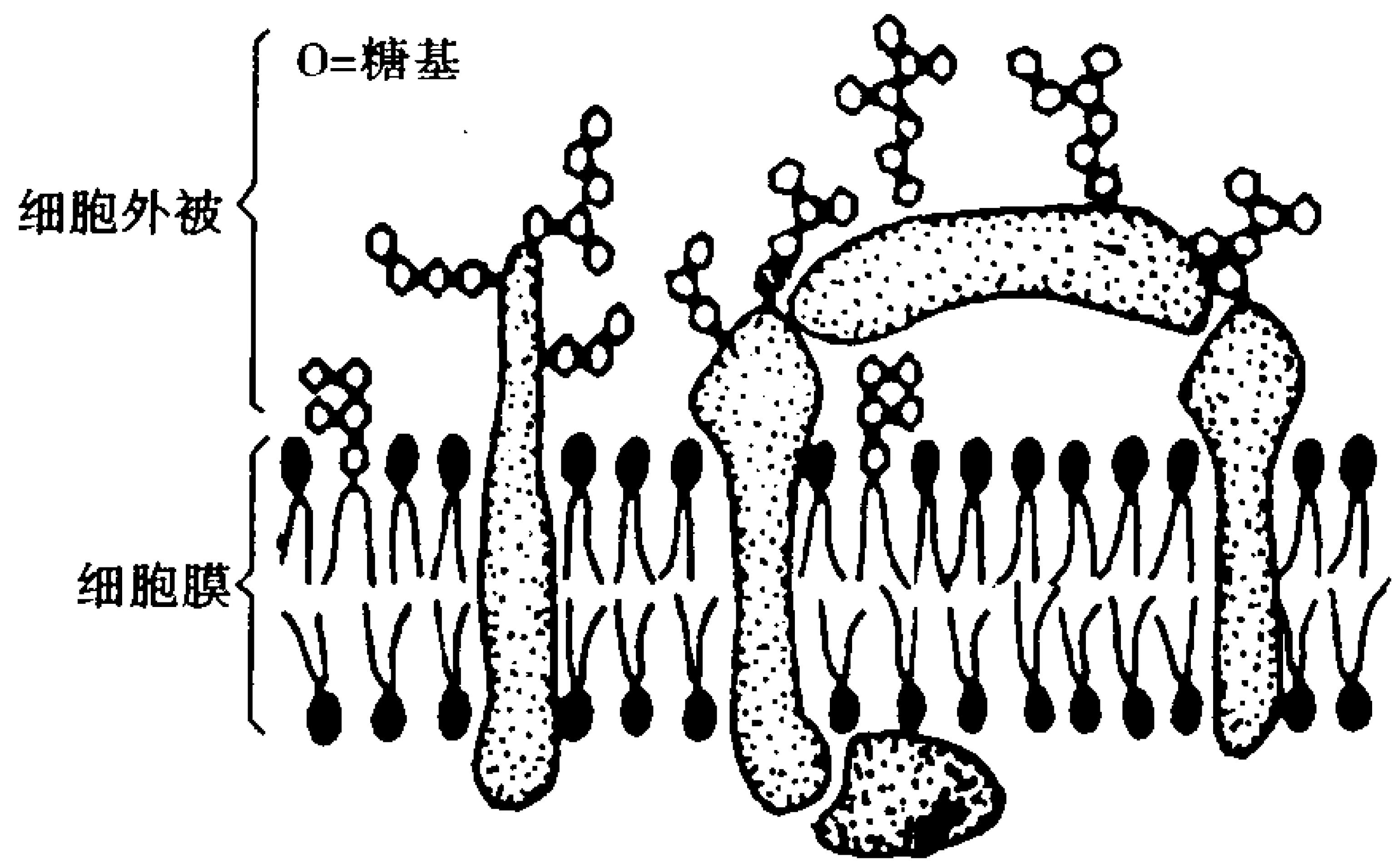


图 3－9　细胞表面结构示意图

二、膜骨架与细胞游离面的特化结构

细胞膜常常与膜下结构(主要是细胞骨架系统)相互联系，协同作用，并形成细胞表面的某些特化结构以完成特定的功能。这些特化结构包括膜骨架(membrane associated cytoskeleton)、鞭毛和纤毛、微绒毛等，分别与细胞形态的维持、细胞运动、细胞的物质交换等功能有关。

(一)膜骨架

膜骨架是指细胞膜下与膜蛋白相连的由纤维蛋白组成的网架结构，它参与维持细胞膜的形状并协助质膜完成多种生理功能。迄今为止，对膜骨架研究最多的还是哺乳动物的红细胞。正常情况下，红细胞呈双凹型的椭球结构，直径约 7μm，但它可以通过直径比自身更小的毛细血管。在其平均寿命约 120 天的期间内红细胞往返于动脉和静脉达几百万次，行程约 480km 而不破损，这就需要红细胞的质膜既有良好的弹性又具有较高强度。

红细胞膜的这些特性在很大程度上是由膜骨架赋予的。红细胞膜骨架蛋白主要成分是血影蛋白。膜骨架网络与细胞膜之间的连接主要通过锚蛋白。红细胞膜的刚性与韧性主要由质膜蛋白与膜骨架复合体的相互作用来实现，但其双凹型圆盘结构的形成还需要其他的骨架纤维参与。从细胞膜骨架结构看，以微丝为中心的接头好似车轴，血影蛋白好似车辐，以形成二维骨架结构，覆盖在细胞胞内侧，不仅保持了红细胞的形态，且抵抗通过毛细血管时受到的应力作用，人若遗传性缺乏血影蛋白，使红细胞变成球形，且质膜很脆弱，造成贫血症。

除红细胞外，已发现在其他细胞中也存在与锚蛋白、血影蛋白类似的蛋白质，推测也存在膜骨架结构，与红细胞不同，这些细胞具有较发达的胞质骨架体系，而且细胞膜功能更为复杂，所以有关其他细胞中膜骨架的结构与功能还有待进一步研究。

（二）细胞游离面的特化结构

细胞游离面分化出的特化结构有微绒毛、纤毛、鞭毛等，能完成细胞的一些特定活动。

1. 微绒毛

微绒毛（microvillus）广泛存在于动物细胞的游离表面。在电镜下可见，它是细胞表面伸出的细长指状突起，垂直于细胞表面。微绒毛表面是质膜和糖被，内部是细胞质的延伸部分。微绒毛由微丝形成。微绒毛的存在，主要是扩大了细胞作用的表面积，有利于细胞的吸收。许多细胞尤其是一些同吸收功能有关的上皮细胞，如小肠上皮的纹状缘和肾脏近曲小管上皮的刷状缘，微绒毛极为丰富。具有微绒毛的细胞表面，并不都与吸收功能有关，如在游走细胞（如巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞及分叶核中性粒细胞等）的微绒毛，极似细胞运动工具，能搜索抗原、毒素及协助摄取异物（如病毒、细菌等）。

2. 鞭毛和纤毛

鞭毛和纤毛是细胞表面向外伸出的细长突起，表面围以细胞膜，内部由微管组成轴，轴的基部与基体相连，由基体的一条根丝进入细胞质内。鞭毛和纤毛轴的中央有两个单体中央微管，外包中央鞘，四周有 9 对双微管，双微管由微管 A 和微管 B 组成，在横断面上呈“8”字型，这种结构模式称为 9(2)＋2 排列（图 3－10）。微管 A 有两条动力蛋白臂，伸向邻近双微管的微管 B，微管 A 与中央微管的鞘之间有辐射丝相连接，其末端稍膨大，称为辐条小头。鞭毛和纤毛主要含有动力蛋白和微管蛋白。动力蛋白是一种高分子 ATP 酶，是构成微管 A 动力蛋白臂的蛋白质，其作用是变化学能为机械能，促进鞭毛和纤毛的运动。

许多细胞具有适应液态环境内运动的特性，这与微管的功能是分不开的，现在广泛接受用微管滑动机制来解释鞭毛和纤毛的运动。许多原生动物以及各种生物的精子都有鞭毛或纤毛，在哺乳动物中纤毛只出现在一些特定的部位，如呼吸道、生殖道的上皮。靠纤毛有节律地摆动，推动细胞表面的液体或颗粒状物质前进，在呼吸道可清除分泌物与异物，在输卵管可将卵子送至子宫。

鞭毛和纤毛的区别主要在于长度和数量。鞭毛较长，一个细胞常只有一根或少数几根。纤毛很短，但很多常覆盖细胞全部表面。

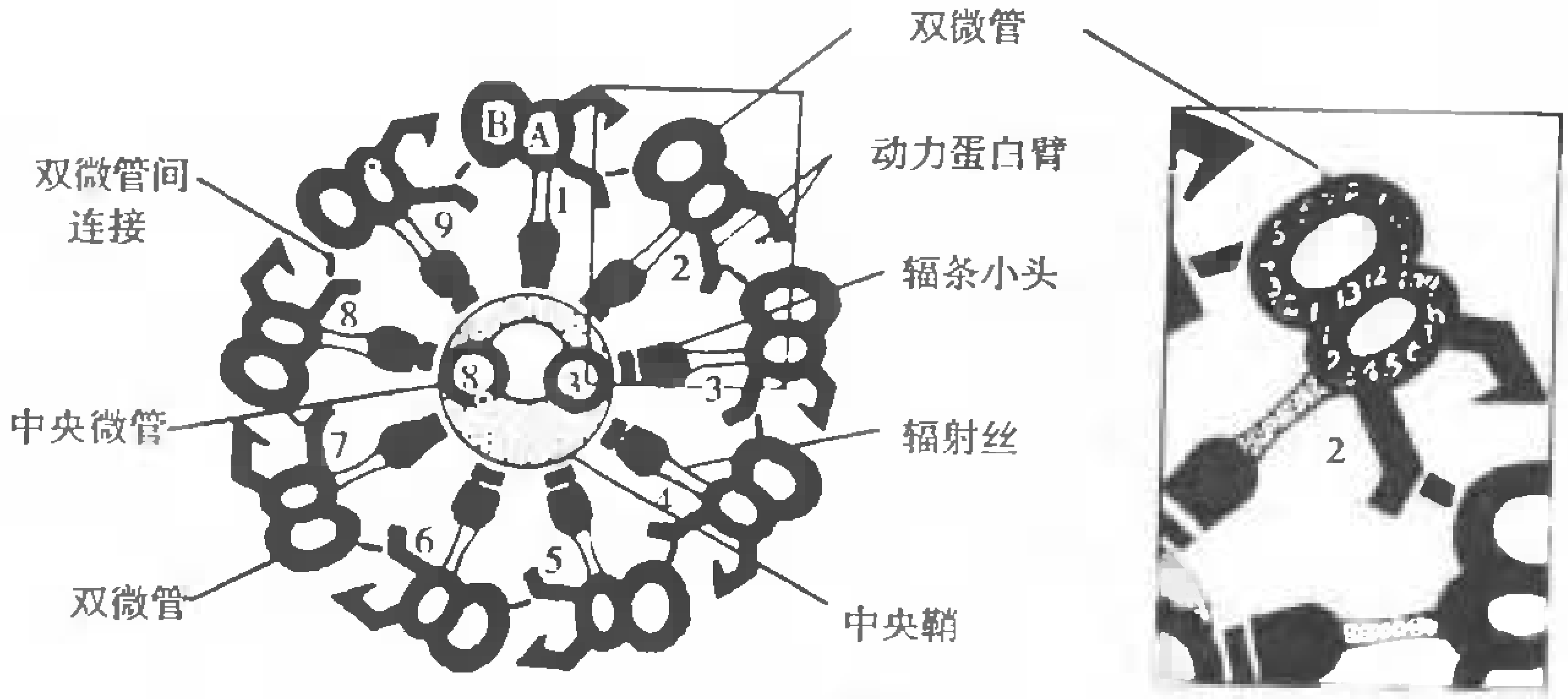


图 3—10 纤毛横切面图解

三、细胞连接

细胞连接(cell junction)是具有精细的形态特征的细胞间连接结构，由相邻细胞膜接触区域特化形成。作用是加强细胞间的机械联系、维持组织结构的完整性，协调细胞间的功能活动。细胞连接广泛存在于多细胞生物体。用电镜超薄切片技术和冷冻复型技术，可清楚地观察到各种类型细胞连接的结构特征，根据其结构和功能的不同，细胞连接可分为三类。

(一)闭锁连接

紧密连接(tight junction)是闭锁连接(occluding junctions)的主要形式。指两个相邻细胞之间细胞膜紧密靠拢，两膜之间不留空隙，使胞外物质不能通过，这种坚固的结构即是紧密连接。多见于体内管腔及腺体上皮细胞靠腔面的一端相邻面。从紧密连接结构模型的切面(图 3—11)可见它为一系列点状对合结构。这些点立体观是一些嵴状突起，嵴与嵴相互吻合，即由相邻细胞膜外片和其中嵌入蛋白互相融合而成。从膜的内外层之间看，对合点实际上是对合线或称封闭线，似拉链。如在细胞膜的外表面观察，可见到嵴状条索结构，走行为网状，平行于细胞游离面，使连接具有很大的抗机械张力和柔韧性。

紧密连接不仅能使细胞连接在一起，并起封闭细胞间隙即防止物质双向渗透的作用，既可防止管腔中的物质通过细胞间隙进入组织间隙，又可防止组织间隙的物质通过细胞间隙进入管腔中，限制镶嵌蛋白在脂双分子层中流动。保证细胞功能的方向性，对维持上皮细胞层选择性屏障作用方面起关键作用。紧密连接对大分子是绝对不可通过的，对小分子及水的封闭程度则因组织而异。例如：小肠上皮细胞间的紧密连接确保了消化产物(如葡萄糖、氨基酸等)的定向吸收。消化道中的葡萄糖在小肠上皮细胞的刷状缘(顶部)通过分布在微绒毛质膜中的主动运输泵(钠驱动同向转运蛋白)而进入肠上皮细胞，再通过分布于肠上皮细胞基侧面的载葡萄糖蛋白质经协助扩散而出细胞进入上皮下结缔组织，然后进入血液。紧密连接不仅通过封闭上皮细胞周围的间隙而阻止上皮层两侧物质的自由通过，而且阻隔了细胞膜外叶中的蛋白质及脂类分子在顶部与基侧部之间自由扩

散。这样，转运葡萄糖的主动运输泵及协助扩散的载体蛋白分别局限在顶部及基侧部，从而保证细胞内的葡萄糖既不会从上皮顶部扩散出去，也不会从基侧面再将葡萄糖反运回细胞内，保证了葡萄糖的定向运输。特定蛋白质在上皮细胞顶部与基侧部质膜中的局限性分布是有普遍重要意义的。再者，如上对脂类分子扩散的限制使糖脂局限在上皮细胞的顶部(腔面)，而磷脂酰胆碱则主要在基侧面。同样，由磷脂酰肌醇锚定在质膜中的糖蛋白也限定在细胞的顶面。紧密连接的这种阻隔功能对于上述膜分子执行其生物学功能是非常必要的。

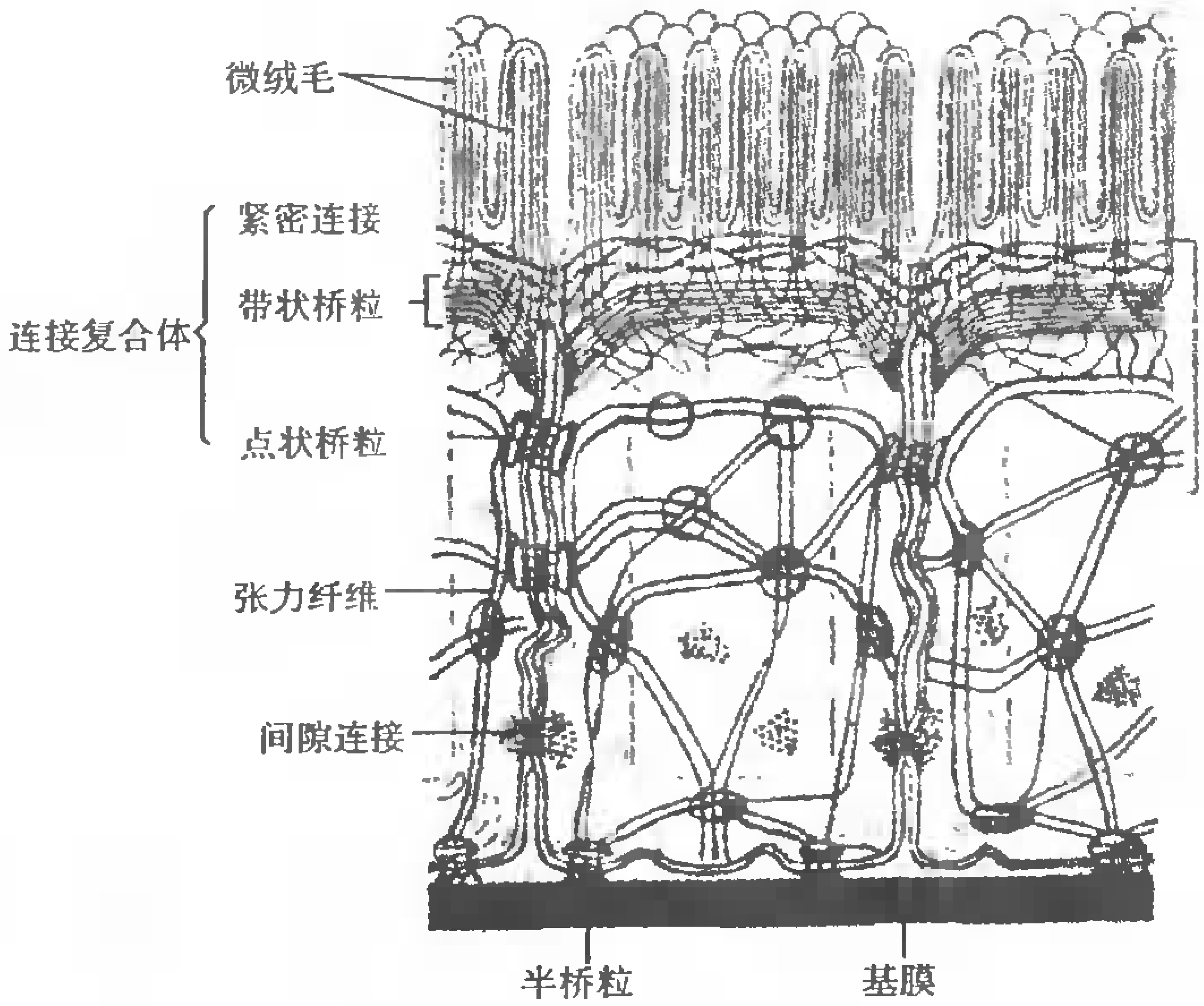


图 3－11　小肠上皮细胞间各种连接示意图

紧密连接也存在于脑组织的毛细血管内皮细胞间。以防止血液与脑组织细胞外液成分间的相互扩散，可能是血脑屏障的结构基础。膀胱上皮细胞通过密集的紧密连接形成屏障，阻止尿液与体液成分相混。

紧密连接也起着将上皮细胞联合成整体的机械作用，加强细胞间的连接。紧密连接结构较牢固，不易受到破坏。

(二)粘合连接

粘合连接(adhering junction)可机械地将细胞粘着在一起，很像工业上的铆钉或焊接点。其主要存在于各种上皮细胞及某些非上皮细胞，如心肌、平滑肌细胞及成纤维细胞等。

1. 粘合带

粘合带(adhesion belt)又称带状桥粒(belt desmosome)，存在于上皮细胞近顶部紧密连接的下方，成一环形的带(图 3－11)。其结构特征为两相邻细胞膜之间并不融合，而隔以明显宽约 15～20nm 的间隙。粘合带处的相邻细胞膜的相互作用依赖于 Ca^{2+}，因此粘

合带中的跨膜连接糖蛋白被认为是钙粘蛋白。连接处两侧质膜内侧的胞质中含有肌动蛋白微丝束，沿着质膜延伸并与质膜相连，形成一围绕细胞的连续带。对增强组织的机械性能有重要作用。

2. 粘着斑

粘着斑(adhesion plaque, focal adhesion)是肌动蛋白纤维与细胞外基质之间的连接方式。其存在于某些细胞(如成纤维细胞)的基底，呈局限性斑状而不像粘合带环绕整个细胞成带状。在粘着斑处，跨膜连接糖蛋白行使纤连蛋白受体的功能，并通过纤连蛋白与胞外基质结合，跨膜连接糖蛋白的细胞内结构域则通过某些微丝结合蛋白与肌动蛋白纤维结合。体外培养的细胞常通过粘着斑贴附于培养皿。粘着斑的形成对于细胞迁移也是不可缺少的。粘着斑及粘合带均起着细胞附着与支持的功能。

3. 点状桥粒

在上皮细胞，点状桥粒(spot desmosome)与带状桥粒和紧密连接形成连接复合体(图3－11)。位于带状桥粒的下方和基侧面，点状桥粒也有单个存在，不形成连接复合体的。点状桥粒的作用似铆钉将相互接触的细胞牢牢连接起来，在光镜下粗看似钮扣。电镜下桥粒所在之处相邻细胞质膜之间存在 30～50nm 宽的间隙。间隙中有丝状物质(也属钙粘蛋白)相互交织，其中央显示有一条中央线，可能代表相邻细胞各自提供的粘着物质的重搭部分。连接处细胞膜内侧胞质面，有两个圆盘形斑，称为胞质斑，斑内侧细胞质中有大量的张力丝(tonofilament)汇集并附着在胞质斑后又折回细胞质中。张力丝形成一具有张力的网状系统，伸展至整个细胞内部。

桥粒为坚韧的细胞连接点，它和张力丝形成表皮细胞的大梁支架结构，把细胞结合为一整体，可以限制细胞的膨胀性，将作用于个别细胞的切力分散到整个表皮和下面的组织中去。当承受外力(压力和拉力)时，使组织具有相当强的抗张与抗拉的能力。

通常在易受牵拉的组织结构中，桥粒最为丰富，例如口腔、食道、皮肤和子宫等的复层鳞状上皮细胞易受撕拉和摩擦，其细胞间桥粒最多。

4. 半桥粒

半桥粒(hemidesmosome)存在于上皮基底层细胞靠近基底膜处，因其结构相当于半个点状桥粒而得名(图 3－11)。它通过细胞膜上的膜蛋白一整联蛋白将上皮细胞铆在基膜上，以加强上皮细胞与其下基质的联系，并防止细胞在受外力时与基膜分离。在体外培养的细胞也常通过半桥粒将细胞固定在生长基质上。

由于粘合连接的主要功能是在相邻细胞之间及细胞与基质之间形成牢固的结合以抵抗机械张力的损伤，故在易受机械力的组织中尤其丰富。例如，皮肤表皮、子宫颈粘膜上皮、心肌、子宫平滑肌等处的桥粒不仅数量多而且大。而许多种上皮癌则桥粒减少；钙粘素也减少或消失。因而癌细胞易从癌组织脱落而成为侵袭转移的前提。

(三)通讯连接

相邻细胞之间建立直接通讯联系有两种方式：化学突触(chemical synapse)及间隙连接(gap junction)。间隙连接是通讯连接(communicating junctions)的主要形式。

1. 化学突触

化学突触系由前突触细胞释放化学信息物(如神经递质),经扩散穿过突触间隙而对后突触细胞施以信号。这种通讯连接主要存在于神经细胞。关于化学突触的结构和功能请参见生理学教科书。

2. 间隙连接

间隙连接是动物细胞间最普遍存在的一种细胞连接。除成熟的骨骼肌细胞及循环系统中血细胞之间没有这种连接外,在其他细胞,包括培养细胞中都存在。间隙连接是在相互接触的细胞之间建立的有孔道的连接结构,其功能除介导细胞的连接外,主要是偶联细胞间通讯,包括电偶联和化学偶联。即通过细胞间的离子和分子的传递进行细胞通讯,许多实验已经证明间隙连接是细胞间许多分子通透的途径,离子及分子量低于1000～1500的水溶性小分子物质可直接通过,如无机盐离子、糖、氨基酸、核苷酸、维生素等,有可能通过间隙连接的孔隙,而大分子如蛋白质、核酸和多糖则不能通过。如神经元间的电突触处神经冲动的传导、心肌收缩和小肠平滑肌的蠕动等都是依赖间隙连接完成的。

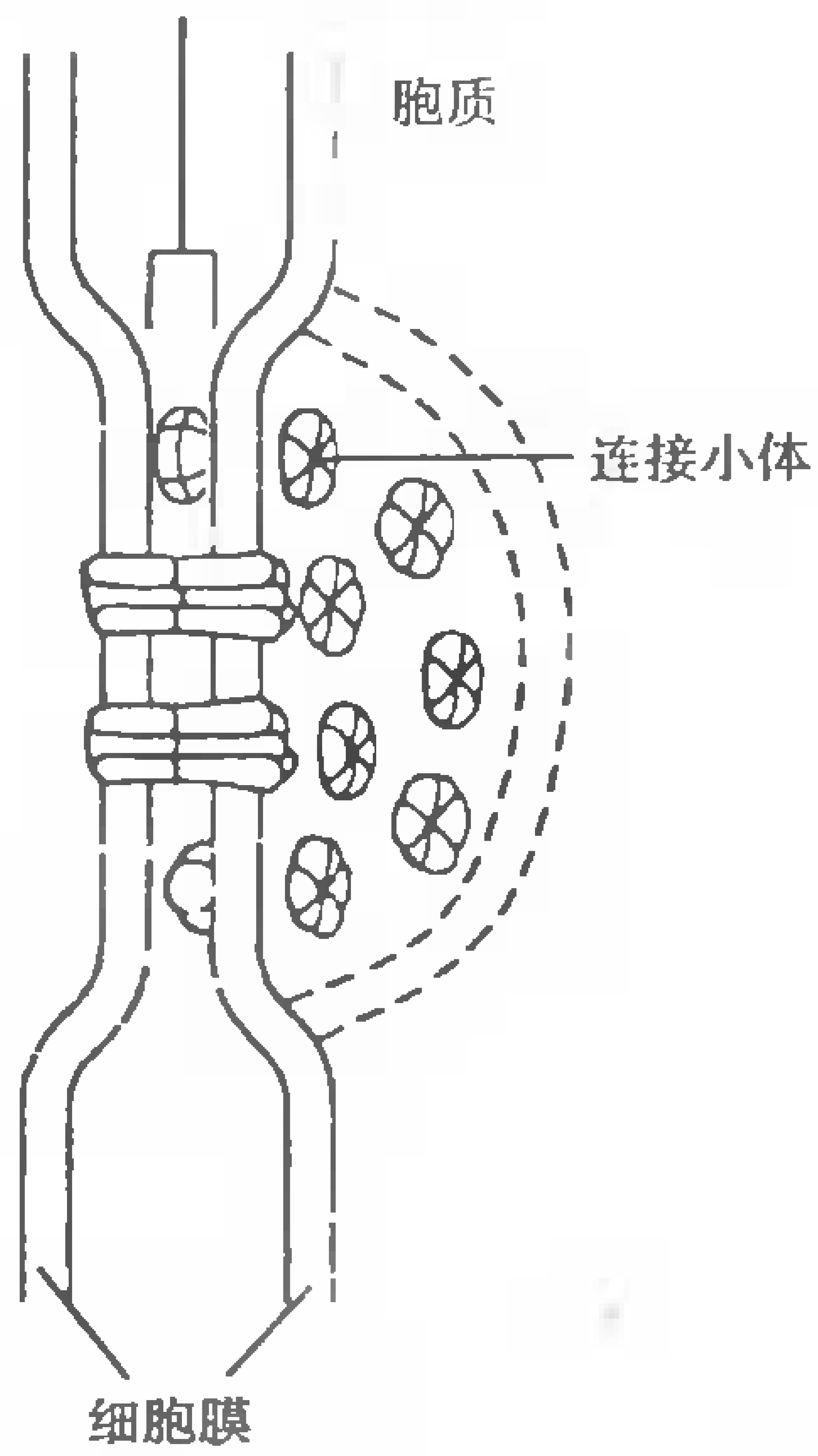


图 3—12　间隙连接模式图

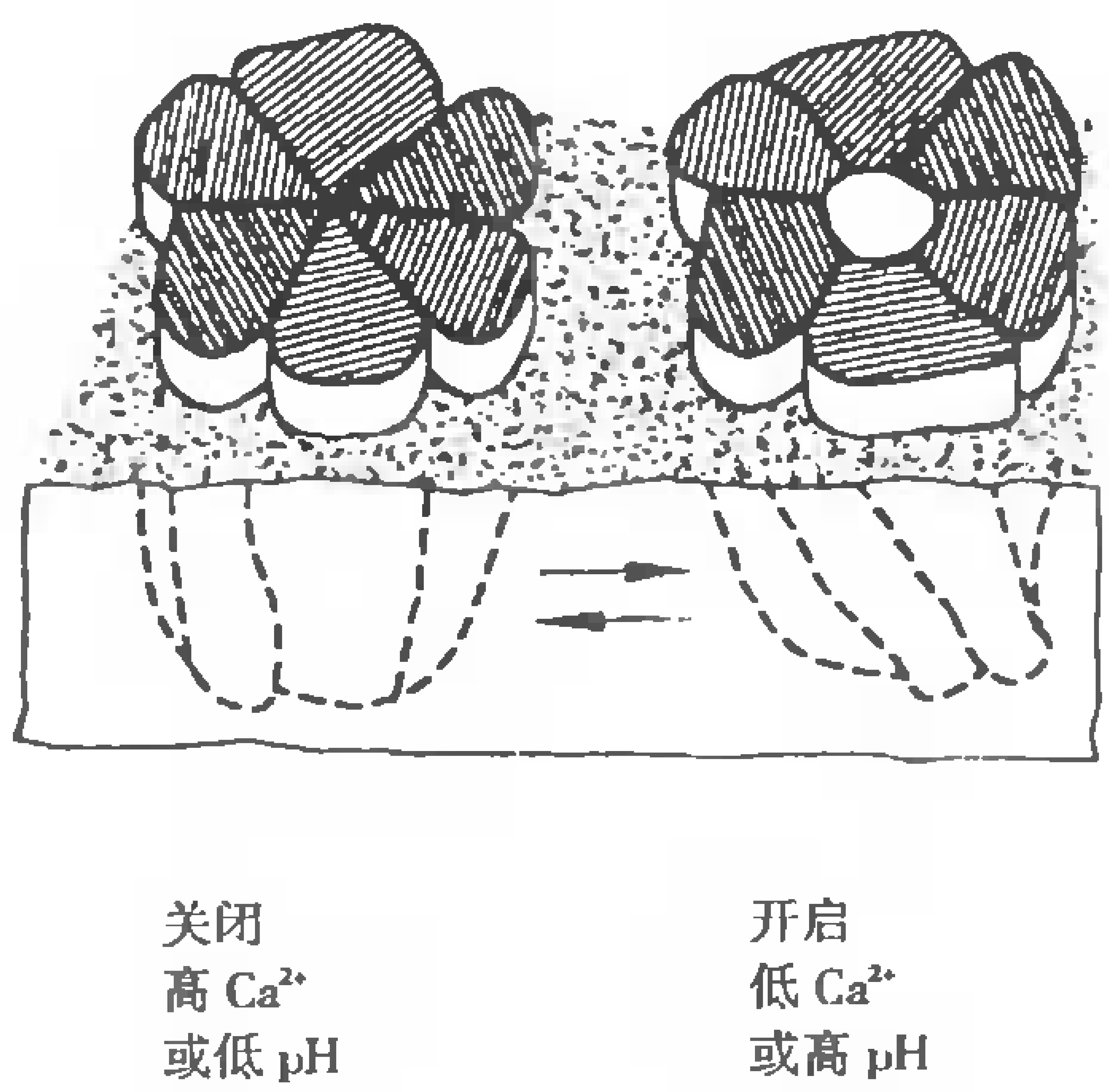


图 3—13　间隙连接通透性的调控

间隙连接最重要的特征是这种连接为相邻细胞接触面积较大的盘状结构装置,盘是由圆柱形颗粒组成。这些圆柱形颗粒是间隙连接的基本单位,称为连接小体。两侧质膜的连接小体相连形成相邻细胞间的通道(图 3—12)。构成连接小体的亚单位是连接蛋白。连接小体的通道可能就是由连接蛋白的跨膜部分围绕成的,中央有 42nm 的通道,相邻细胞膜上通道的直径经常受一些因素,例如膜电位、细胞内 pH 值及 Ca^{2+} 浓度等的调节而处于动态。膜电位低落时通道关闭;pH 值下降或 Ca^{2+} 浓度升高均可通过连接蛋白构象改变而使通道直径变小,甚至关闭(图 3—13)。当组织中某些细胞受损时,如细胞膜破损,细胞外液中的 Ca^{2+} 内流,营养物外流时,连接小体通道的关闭可避免其他相邻细胞

受到连累,这是细胞膜的一种保护性措施。一般来说,只有相同或相似的连接蛋白形成的连接小体才能在细胞之间建立间隙连接。例如:肝细胞之间、肌细胞之间及内皮细胞之间均可分别建立间隙连接,而在血管平滑肌细胞与内皮细胞之间不能形成间隙连接。这一特性保证了在一种组织中的大多数细胞主要与同一类型的细胞建立代谢偶联。此外,由不同类型的连接蛋白分别形成的各种间隙连接,在通道的直径及调节特性上有所不同。因而不同组织中的间隙连接具有一些不同的性质,通道的通透性也有差异。

(四)细胞表面的粘着因子

同种类型细胞间的彼此粘连是许多组织结构的基本特征。采用实验手段将胚胎组织分散,然后使其重新聚集,同种组织来源的细胞,如来源于肝、肾或视网膜的细胞总是毫不例外地聚集粘连在一起。同种组织类型细胞的粘连甚至超越种的差异,如鼠肝细胞倾向于与鸡肝细胞粘连,而不与鼠肾细胞粘连。

目前已经知道,细胞与细胞间的粘连是由特定的细胞粘着因子钙粘素等介导的,细胞之间的粘合连接也需要粘着因子钙粘素和整联蛋白等参与。粘着因子均为整合膜蛋白,在胞内与细胞骨架成分相连。

四、细胞外基质

细胞外基质(extracellular matrix)是指分布于细胞外空间,由细胞分泌的蛋白和多糖所构成的结构精细而错综复杂的网络结构。组成细胞外基质的大分子,种类繁多,大致可以分为四大类:胶原、弹性蛋白、非胶原糖蛋白以及氨基聚糖蛋白聚糖。

各种组织中细胞外基质含量不一,如皮肤和骨骼中它占主要部分,而在肝、脑及骨髓中则很少。细胞外基质的组成成分及组装形式由所产生的细胞决定,并与组织的特殊功能需要相适应。例如骨、牙的钙化基质坚硬如岩石;角膜的细胞外基质则为软而透明的片层;肌键坚韧如绳索;上皮和结缔组织之间的基膜如节片。总之,细胞外基质在细胞外围,决定组织的物理性状而适合于各种组织的功能需要。

近年来的研究表明,组成细胞外基质的成分是极其复杂和多样的,它影响细胞的存活与死亡,决定细胞的形态,控制细胞的生长、增殖、分化、调节细胞的运动,参与细胞的迁移,促进创伤的修复等作用。此外,它还与许多病理现象有关。因而对细胞外基质成分及其生物学作用的研究,已成为细胞生物学中一个热点及新的生长点。

(一)胶原

胶原(collagen)是胞外基质最基本成分之一,也是动物体内含量最丰富的蛋白,约占人体蛋白质总量的30%以上。胶原是细胞外基质中最主要的水不溶性纤维蛋白,目前已发现胶原的类型多达20种,最主要的是Ⅰ～Ⅳ型胶原。Ⅰ～Ⅲ型胶原含量最丰富,呈纤维状,广布各种组织的细胞外基质中。Ⅰ型胶原常形成较粗的纤维束,分布广泛,主要存在于皮肤、肌腱、韧带及骨中,具有很强的抗张强度;Ⅱ型胶原主要存在于软骨中;Ⅲ型胶原形成微细的原纤维网,广泛分布于伸展性的组织,如疏松结缔组织;Ⅳ型胶原形成二维

网络样结构，是基膜的主要成分及支架。在细胞外基质中胶原含量最高，刚性和抗张强度最大，因而它是细胞外基质的骨架结构。

（二）弹性蛋白

弹性蛋白（elastin）是弹性纤维的主要成分，为高度疏水性蛋白质，不形成规则的螺旋结构，而呈无规则卷曲状。分子间通过赖氨酸残基间交联形成富有弹性的网状结构，其长度可伸长几倍，并可像橡皮条一样回缩。没有弹性的细长胶原纤维与弹性纤维相互交织，以限制其伸展程度，防止组织撕裂。

弹性纤维主要存在于脉管壁及肺，亦少量存在于皮肤、肌腱及疏松结缔组织中。弹性纤维与胶原纤维共同存在，分别赋予组织以弹性及抗张性。

（三）非胶原糖蛋白

近年陆续发现很多存在于细胞外基质的非胶原糖蛋白，其共同特点是既可与细胞结合，又可与细胞外基质中其他大分子结合，从而将细胞粘着于细胞外基质，故又统称为粘着因子或粘着糖蛋白，约有数十种，研究较多的是纤连蛋白（fibronectin，FN）。

FN 在体内分布十分广泛。它以可溶形式存在于血液和各种体液中；或以不溶形式存在于细胞外基质（包括基膜）、细胞间及细胞表面。前者称为血浆 FN，后者称为细胞 FN。FN 具有多方面的生物学作用，是细胞外基质成分的组织者。其主要功能是介导细胞粘着。纯化的 FN 可增强细胞间粘连及细胞与基质的粘连。通过粘着，FN 可以通过细胞信号转导途径调节细胞的形状和细胞骨架的组织，促进细胞铺展。在胚胎发生过程中，FN 对于许多类型细胞的迁移和分化是必需的。在创伤修复中，FN 亦是重要的，如促进巨噬细胞和其他免疫细胞迁移到受损部位，在血凝块形成过程中，FN 促进血小板附着于血管受损部位。FN 还与终止细胞增殖有关。

（四）氨基聚糖和蛋白聚糖

1. 氨基聚糖

氨基聚糖（glycosaminoglycan，GAG）由重复的二糖单位聚合成的无分支直链多糖，因其二糖中一个常为氨基糖而得名，过去称为粘多糖。另一个糖多为糖醛酸。依组成的糖基、连接方式、硫酸化数量及位置的不同，可分为透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、硫酸角质素、肝素等。

透明质酸（hyaluronic acid，HA）一个分子中可包含几千个二糖单位，分子量很大，但结构最简单，能与水结合，使基质膨胀，起润滑剂的作用，使细胞易于迁移。在胚胎发育早期和组织创伤修复时，细胞外基质中透明质酸特别丰富，它可促进细胞增殖，阻止细胞分化，对细胞迁移、创伤的愈合有特殊作用。细胞迁移结束，多余的透明质酸被透明质酸酶降解。

某些氨基聚糖可与血浆蛋白结合，如肝素可与几种凝血因子和抗凝血酶 III 结合，而具有抗凝血作用。

2. 蛋白聚糖

蛋白聚糖(proteoglycan, PG)见于所有结缔组织和细胞外基质及许多细胞表面，是一种含糖量极高的(可高达95%以上)糖蛋白，由氨基聚糖与蛋白质的共价结合。除透明质酸外，其他各种氨基聚糖都可与蛋白质共价结合形成蛋白聚糖。它的蛋白质称为核心蛋白，为单链多肽。一条核心蛋白的多肽链可以共价结合一至数百条氨基聚糖链构成蛋白聚糖单体。若干个单体借连接蛋白以非共价键与透明质酸结合形成多聚体。由于其中氨基聚糖含有大量负电荷，同电相斥，其长链分子呈高度伸展的僵直状，似试管刷状，有很大的亲水性。其分子可吸引大量水而膨胀，形成多孔的胶冻状细胞外基质，占据大量空间，具有很强的抗压力，可缓冲机械力，减轻冲撞所造成的损伤。它还允许水溶性分子在其间通过和细胞在其间迁移，可以作为分子和细胞通透的筛。肾小球基底膜中的蛋白聚糖有此功能。

(五)基膜

基膜是特化的细胞外基质，为一薄而坚韧的网膜。不仅作为上皮细胞、内皮细胞坐落的铺垫，也包挠在肌细胞、神经鞘细胞及脂肪细胞质膜的周围，一般厚60～100nm，将细胞与结缔组织隔离。IV型胶原是基膜的框架结构，也是基膜特有的胶原。层粘连蛋白也是基膜的特有和主要功能性成分。

五、细胞识别和信号跨膜传递

细胞膜上存在膜受体，它与细胞实现细胞识别和信息传递的重要功能有密切关系。

(一)细胞膜受体

细胞外的信号分子，包括激素、神经递质、抗原、药物以及其他有生物活性的化学物质，它们都必须与受体特异结合，通过受体介导作用，才能对细胞产生效应。把这些能与受体结合并产生效应的细胞外的信号分子统称为配体。把有选择性地识别外来信号，并与之结合而发生继发信号，产生相应的细胞效应的结构称为受体。受体是细胞的一种蛋白质，或存在于细胞膜上，或存在于细胞内。细胞膜上的受体为细胞膜受体，膜受体多为膜上功能性糖蛋白。也有糖脂组成的，如霍乱毒素、百日咳毒素；有的受体是糖蛋白和糖脂组成的复合物，如促甲状腺激素受体等。

一般认为完整的膜受体应包括三个功能部分：①识别部或调节亚单位；②效应部或催化亚单位；③转换部或传导部。膜受体的三部分可以是不同的蛋白质分子，直接或间接地结合成一个复合体，也可以是同一蛋白质的不同亚单位。

膜受体的主要功能是将细胞外的化学信息转导成细胞内的效应；选择性地摄取细胞外大分子物质；细胞识别与细胞粘合等三个方面。

(二)细胞识别与细胞粘合

细胞识别是指同种细胞之间，同种与异种细胞，以及对异己物质分子之间认识的现

象，具有种属、组织、细胞特异性。细胞识别是细胞膜的主要功能之一，在生命过程中具有极具重要的作用。从受精（精与卵的识别、粘合与融合）、胚泡植入（胚泡与子宫内膜细胞的识别、粘合及相互作用）、形态发生、器官形成乃至成体结构与功能的维持，都与细胞识别和粘合相关。如成体的生命活动中的免疫应答、血液凝固、炎症反应、血栓形成、致病微生物感染、癌细胞转移等生理与疾病过程，以及人体器官移植都与同种或异种细胞间复杂的相互识别与粘合及其所诱发的效应有关。

1. 细胞识别的分子基础

关于细胞识别与粘合的机制，近年来的研究取得了很大进展，但仍有很多问题不完全清楚。细胞识别与粘合发生在细胞表面，在细胞表面存在许多糖复合物（糖蛋白、蛋白聚糖及糖脂），目前发现的参与细胞识别与结合的大分子几乎都是糖复合物，主要是糖蛋白。糖复合物的糖链可被凝集素或具凝集素样结构域的蛋白质识别与结合，也可被细胞表面的糖代谢酶类识别与结合。这种识别和结合都是特异性的，这种特异性的识别与结合可能是细胞识别与粘合的主要分子基础。

2. 细胞识别所引起的反应类型

细胞识别所引起的细胞反应大致可分为三种类型：

（1）由识别导致配体进入细胞内　例如，哺乳动物肝细胞对血清糖蛋白的识别和胞吞作用，使配体进入细胞。肝细胞表面具有专一识别半乳糖基的受体，当血清糖蛋白非还原性末端除去唾液酸，暴露次末端半乳糖基时，它很快与肝细胞表面的半乳糖基受体结合，而被胞饮入肝细胞，再被溶酶体分解。

（2）由识别导致细胞的粘着　可分为细胞与细胞间粘着和细胞外基质间粘着。细胞与细胞间粘着是生殖细胞结合、胚胎发育分化、病原体入侵等生物过程的起始步骤，也涉及癌细胞转移等过程；细胞与细胞外基质间的粘着是一个由表面受体为媒介，并由胞外基质中的配体分子和细胞内骨架系统参与的跨膜过程。

（3）由识别导致信息传入细胞引起细胞生理、生化性质和行为的改变　信号分子被受体识别结合后，激活细胞膜内某些成分，将其所带信息转变成细胞内信号，再引起多种生理变化和一系列生物化学反应。很多激素和神经递质就是以这种信息传递机制而发挥作用的。

（三）信号跨膜传递

多细胞生物依赖细胞间的通讯联系成为统一的机能整体。细胞间通讯联系的方式有多种，通过分泌化学信号分子进行互相通讯是其主要方式之一。

细胞外环境中的化学信号分子与靶细胞的受体结合，通过信号转换机构把细胞外信号转变为细胞能“感知”的信号，从而诱发细胞对外界信号作出相应的反应。这种由细胞外信号转换为细胞内信使的过程叫信号转换。

信号跨膜传递的机构，在不同的细胞上可以有很大的差异。但就绝大多数组织的细胞来说，信号跨膜传递的分子机构可分为：cAMP 信使体系、磷脂酰信使体系、具有酪氨酸蛋白激酶活性的受体信使体系等。下面介绍 cAMP 信号体系。

cAMP 是动物细胞内最普遍的信使，其作用类似转达激素的信号。如果把激素作为

第一信使，cAMP 就是第二信使。第一信使在达到细胞表面的受体后，由 cAMP“接力”在细胞内继续传送，实现第一信使的意图。这一全过程相当复杂，现以肾上腺素为例扼要说明如下。

在 ATP 存在下，肾上腺素与肝细胞膜上的 β 受体结合后，受体蛋白被激活发生构象变化，同时作用于细胞膜内面的腺苷酸环化酶，腺苷酸环化酶被激活而催化 ATP 转化为 cAMP。随后 cAMP 本身又成为化学信号，将细胞质中的蛋白质激酶激活。活化的蛋白质激酶通过 ATP 的供能（磷酸化）而使磷酸化激酶活化，活化的磷酸化激酶又通过 ATP 的供能而使磷酸化酶活化，经一系列连锁反应，最后肝细胞内贮存的糖元分解为葡萄糖。与此同时，活化的蛋白质激酶还使细胞质中的糖元合成酶磷酸化而失去活性，使细胞中产生的葡萄糖不能转化为糖元。这一机制还为应急行为（如战斗、负重、奔跑等）提供能量供应。激素作用过去后，细胞内另一种酶——磷酸二酯酶可快速降解 cAMP 为 AMP。使细胞内 cAMP 的水平下降，适宜地终止 cAMP 的作用。

六、细胞表面抗原

高等动物细胞表面存在着各种各样表示其“社会属性”的标志，即膜抗原或细胞表面抗原。主要是镶嵌在细胞膜上的糖蛋白和糖脂，具有特定的抗原性。细胞表面抗原在医学中应用十分广泛，在疾病诊治、输血、器官移植和肿瘤研究中都具有重要意义。

参与免疫应答或与免疫应答有关的细胞统称为免疫细胞。免疫细胞有三种膜表面抗原分子。一种为种属特异性抗原或称异种抗原。这种抗原为同种动物每一个体所共有，而它种动物则没有，表明它是属于哪一个种族。另一种抗原为同种异型抗原，为同种动物某些个体共有的抗原，而另一些个体则没有，表明它是哪一个个体。如红细胞的血型抗原和淋巴细胞膜的组织相容性抗原。第三种抗原分子为分化抗原。下面介绍两种与医学有关的细胞膜抗原。

（一）血型抗原

大家知道，血型在输血、组织和器官移植以及法医鉴定中是必须注意的。决定人类个体之间不同血型的物质存在于人红细胞膜上的血型抗原，它是一种跨膜的糖蛋白，现在知道在人至少有十几种不同的血型系统，如 ABO、MN 等。ABO 血型抗原，可分为 A 型、B 型、O 型、AB 型四种。ABO 血型抗原分子中，糖成分占分子的 85%，四种血型类型是由它的寡糖链的结构所决定的，故称糖链为“血型决定簇”。分枝的寡糖链非还原端单糖有各种变化，若末端只有半乳糖时为 H 抗原（O 型血），若在 H 抗原上加上一个乙酰半乳糖胺，则成为 A 抗原（A 型血），加上半乳糖，则为 B 抗原（B 型血）；若分别加上乙酰半乳糖胺和半乳糖时，则成为 AB 抗原（AB 血型）。

（二）组织相溶性抗原

组织相溶性抗原是广泛存在于组织细胞膜上的抗原，能引起个体间组织器官移植排斥反应，其化学成分为糖蛋白。机体内与排斥反应相关的抗原系统可多达 20 种以上，它

们代表个体的特征。其中能引起强排斥反应的抗原称为主要组织相溶性抗原系统，人的主要组织相溶性抗原称为人白细胞抗原系统（HLA）。这些抗原在不同个体中参差分布，组成成千上万种不同的组织型。除同卵双生外，组织型均不相同。HLA可为免疫系统提供识别标志，显示出表面类型，便于机体把外来细胞甚至癌细胞与自身正常细胞区别开来。当异体组织、器官移植时，若抗原配型不合可引起受者的免疫应答，而排斥移植的异体器官。组织型是否相溶，是异体器官移植成功的关键。亲缘关系越近，其相容程度越高，移植成功率也越高，因此，事先对组织型的鉴定、检查是否相容，是异体移植的重要环节。另外，还可用于同卵或异卵双生子的诊断以及亲子鉴定等法医问题。

第四节　物质的跨膜运输

每一个细胞要维持正常的生命活动，都必须从外界及时地吸取营养物质，同时要不断地排出代谢产物。这些物质出入细胞都必须通过细胞膜。在活细胞中细胞膜对物质的通透有高度的选择性。即有选择性地允许或阻止一些物质通过细胞膜。选择性通透对物质进出细胞起着调节作用，维持了膜内外离子浓度差和膜电位，保证了膜内外渗透压平衡。这是细胞膜最主要的生理功能之一，对保证细胞及有机体最基本的生命活动的正常进行，有极其重要的作用。如果细胞膜的选择性通透作用异常，将会产生病理状态，甚至导致细胞死亡。物质通过细胞膜的转运主要有三种途径：被动运输、主动运输和膜泡运输。

一、被动运输

被动运输是指物质顺着浓度梯度，从浓度较高的一侧通过膜运输到浓度较低的一侧，运动的动力来自浓度梯度，不需要由细胞提供代谢能量的运输方式。

（一）简单扩散

简单扩散是指不需要消耗细胞本身的代谢能量和不依靠专一性膜蛋白分子而使物质顺浓度梯度从膜的一侧转运到另一侧的物质运输方式，是物质跨膜运动中最简单的一种形式。只要物质在膜两侧保持一定的浓度差，即可发生这种运输。

物质跨膜扩散的速度除取决于膜两侧物质浓度外，主要取决于通透物质的分子大小及对脂类的相对可溶性。一般来说，O_2、CO_2、醇、尿素能快速通过膜；水分子因为不带电荷，分子很小，且为双极性，穿过膜速度极快；但一些带电荷的分子、离子，不管其分子有多小，一般均不能穿过膜的脂双层无蛋白区。

（二）膜蛋白介导的跨膜被动运输

膜的选择通透性，对一些不带电荷的分子如葡萄糖、蔗糖、氨基酸、核苷酸等因分子太大，不能通过简单扩散方式跨膜运动。这些物质的运输均需要有膜蛋白的介导，这些膜蛋白称膜运输蛋白。

1. 通道蛋白介导的运输

一般认为它是横跨质膜形成的水的通道，能使适宜大小的分子及带电荷的溶质通过简单的自由扩散运动从膜的一侧到另一侧。通道蛋白不直接与小的带电荷的溶质相互作用，这些小的带电荷的分子可以自由的扩散，通过脂双层中膜蛋白带电荷的亲水区所形成的水通道。

2. 门通道蛋白介导的运输

门通道蛋白形成的通道不是持续开放的，受通道闸门所控制的，仅在膜上特异性刺激下，闸门瞬时开放，其他时间都是关闭的。有些门通道对细胞外的特定物质(配体)与其表面受体结合时发生反应，引起门通道蛋白的一种成分发生构象变化，结果使“门”打开，这类通道称为配体门通道。另一类是对细胞内或细胞外特异离子浓度发生变化时，或对其他刺激引起膜电位变化时，致使其构象变化，“门”打开称为电位门通道(图 3－14)。在很多情况下，门通道有它自己的关闭机制，它能快速地自发地关闭，开放常常只有几毫秒的时间。在这短暂瞬时地开放时间里，一些离子、代谢物或其他溶质顺着浓度梯度自由扩散通过细胞膜。这样的转运过程被称为闸门通道扩散。

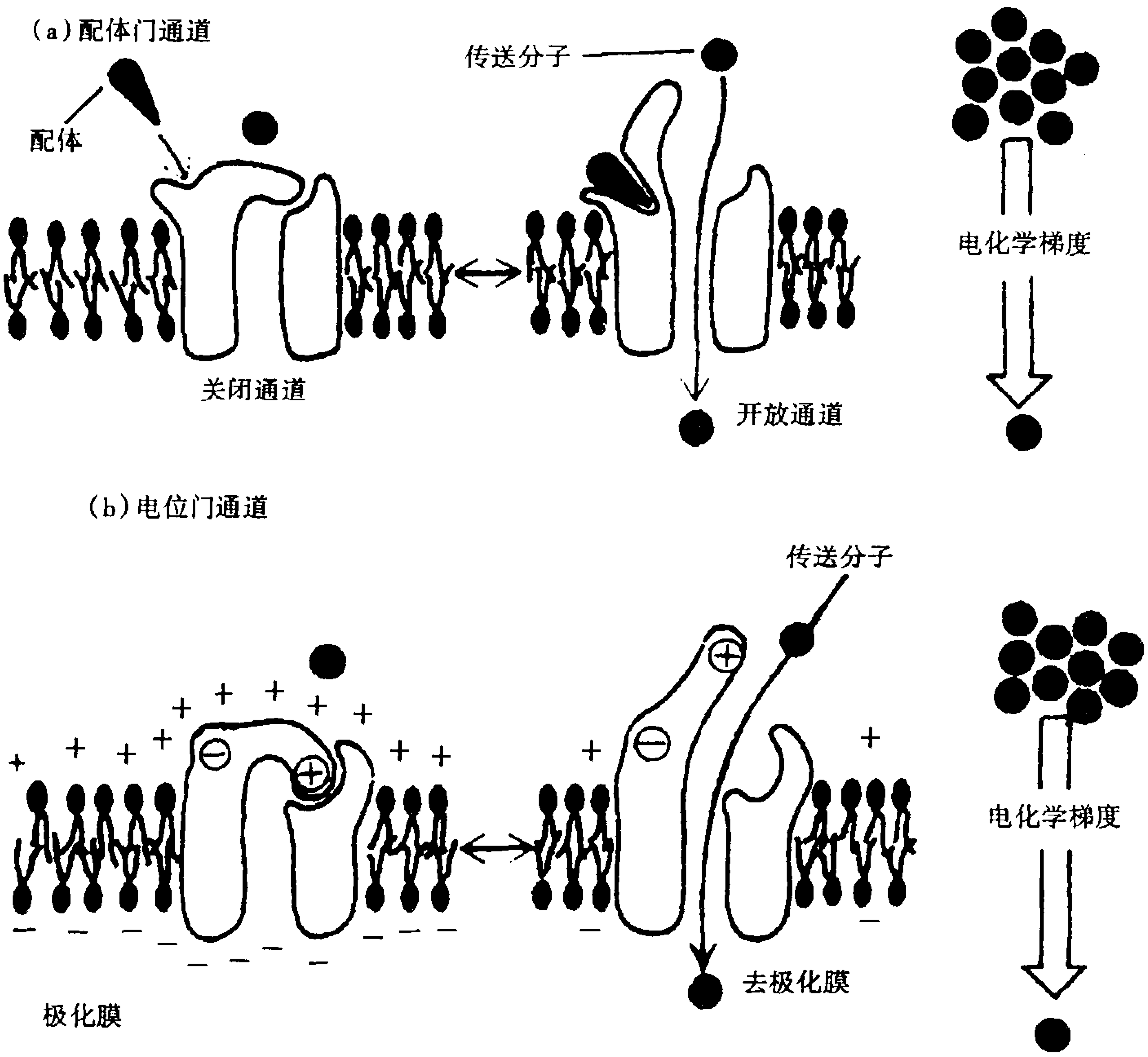


图 3－14　门通道两种类型示意图

在神经肌肉连接系统，一个冲动沿神经传送并引起肌肉的收缩，整个反应在不到一秒的时间内完成，但却至少关系到四个不同部位的通道闸门按一定的顺序开放和关闭。

3. 载体蛋白介导的运输

一些亲水性(或非脂溶性)的物质，如葡萄糖、氨基酸、核苷酸和许多无机离子等，不能以简单扩散的方式通过细胞膜，它们进出细胞需要借助于细胞膜上的专一性很强的载体的协助才能得以实现。凡是借助于载体的协助顺浓度梯度的物质跨膜运输方式称为协助扩散。所谓载体就是一种跨膜运输蛋白分子，能与特定的分子结合通过质膜。协助扩散有以下几方面的特性：①载体具有高度的特异性，其上有结合点，只能特异地与某种物质进行暂时性的可逆的结合和分离，一个特定的载体只运输一个类型的化学物质，甚至仅一种分子或离子。②通过载体易位机制转运，载体结合溶质通过膜的运输机制，可能是由于载体蛋白构象发生可逆的变化而实现物质转运的(图 3－15)。③载体的饱和性，协助扩散的速率在一定限度内同物质的浓度差成正比，当扩散率达到一定水平，就不再受浓度的影响。因为在细胞膜上运输一定物质的载体数量相对恒定，当所有载体蛋白的结合部位被占据，载体处于饱和状态时，运输速率达到最大值，扩散率就维持在这个水平上，尽管膜两侧的浓度差可以很显著，而扩散率不再加快。而简单扩散的溶质扩散速率总是与溶质浓度差成比例。

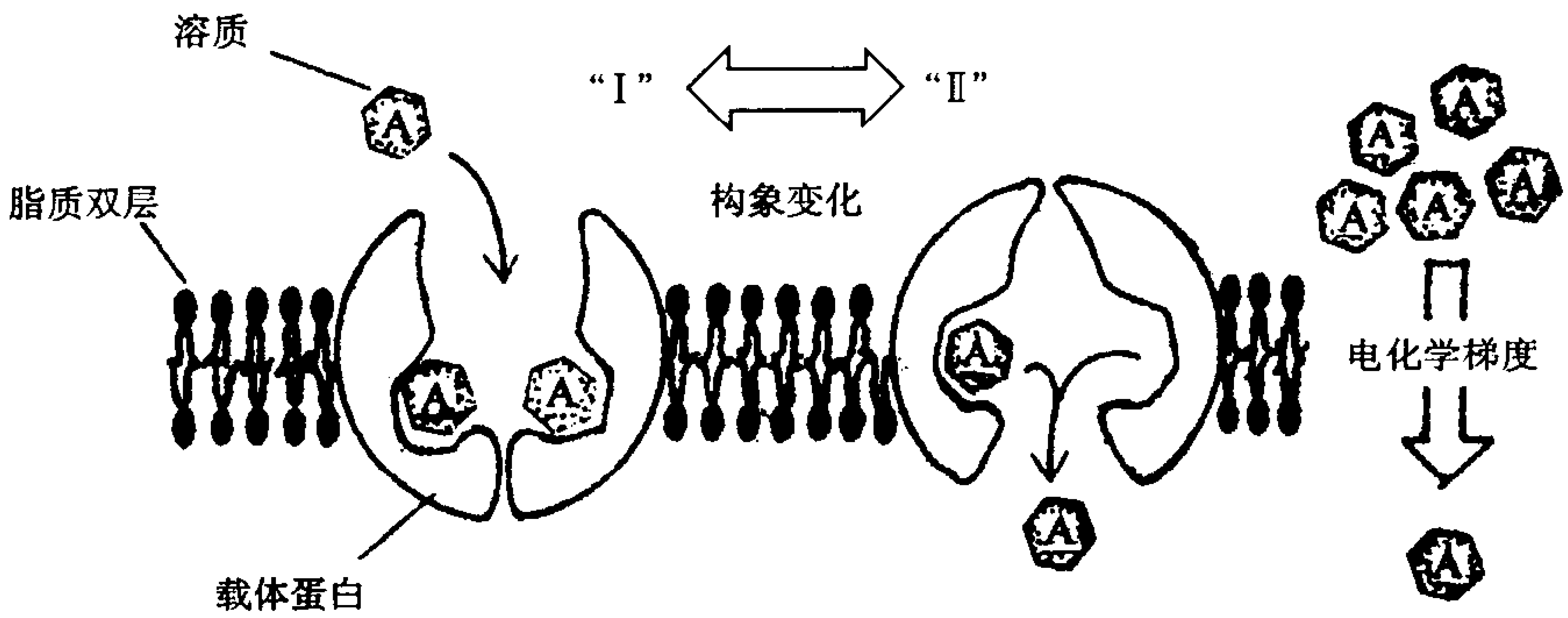


图 3－15 协助扩散中载体蛋白的构象变化

在构象"Ⅰ"状态时，载体蛋白的溶质 A 结合部位向膜外暴露，结合后载体蛋白变为"Ⅱ"的构象状态，结合部位向内暴露，将溶质 A 释放，同时载体蛋白又恢复"Ⅰ"的构象，可再次结合溶质

二、主动运输

主动运输(active transpotr)是由载体蛋白所介导的，物质逆浓度梯度或电化学梯度，由浓度低的一侧向浓度高的一侧进行跨膜运输的方式，主动运输过程有两个基本特征：①在运输的同时伴随着能量的消耗；②介导这一运输需要载体蛋白。主动运输现象非常普遍，如人红血细胞 K^+ 含量相当于血浆中 K^+ 含量的 30 倍。细胞内氨其酸的含量可能高出细胞外 10 倍以上。

关于主动运输的机制，近年来发展了泵作用的概念。在动物细胞中主要有以下几种

通过“泵”的主动运输。

（一）钠钾泵

钠钾泵（Na^+-K^+－pump）实质上就是 Na^+-K^+－ATP 酶，是细胞膜上进行主动运输的一种载体蛋白。它由二个亚基组成（图 3－16），大亚基是一个多次穿膜的整合跨膜蛋白，为酶的催化部位。在细胞质侧具有一个 ATP 结合位点和三个高亲合 Na^+ 结合位点，在膜的外表面有二个 K^+ 高亲合结合点和一个乌苯苷（Na^+-K^+－ATP 酶的抑制剂）的结合点，小亚基是具有组织特异性的糖蛋白。离子泵的工作模式是通过 ATP 驱动的泵的构象变化来完成的。首先在细胞内侧 Na^+ 结合到大亚基上 Na^+ 结合位点，促进 ATP 水解，使泵磷酸化，引起蛋白质构象改变，并暴露 Na^+ 结合点面向胞外，释放 Na^+ 而将 Na^+ 泵出细胞，同时大亚基上 K^+ 结合位点朝向细胞表面，结合胞外 K^+ 后使其去磷酸化，大亚基构象再度发生变化，将 K^+ 结合位点朝向胞质面，释放 K^+ 而将 K^+ 泵进细胞，完成整个循环。Na^+-K^+ 泵每个循环消耗一个 ATP 分子，泵出 3 个 Na^+ 和泵进 2 个 K^+。Na^+-K^+ 泵的工作不仅维持了细胞内低钠高钾的特殊离子浓度，还有助于维持膜内外渗透压的平衡；Na^+ 浓度差为一些物质的运输提供能量；胞内的高浓度的 K^+ 是核糖体合成蛋白质和糖酵解过程中重要酶活动的必要条件，也有利于保持胞内的渗透压；Na^+-K^+－泵泵出了 3 个 Na^+ 泵进 2 个 K^+ 结果造成膜内相对负于膜外的电位差，有利于膜电位的形成。

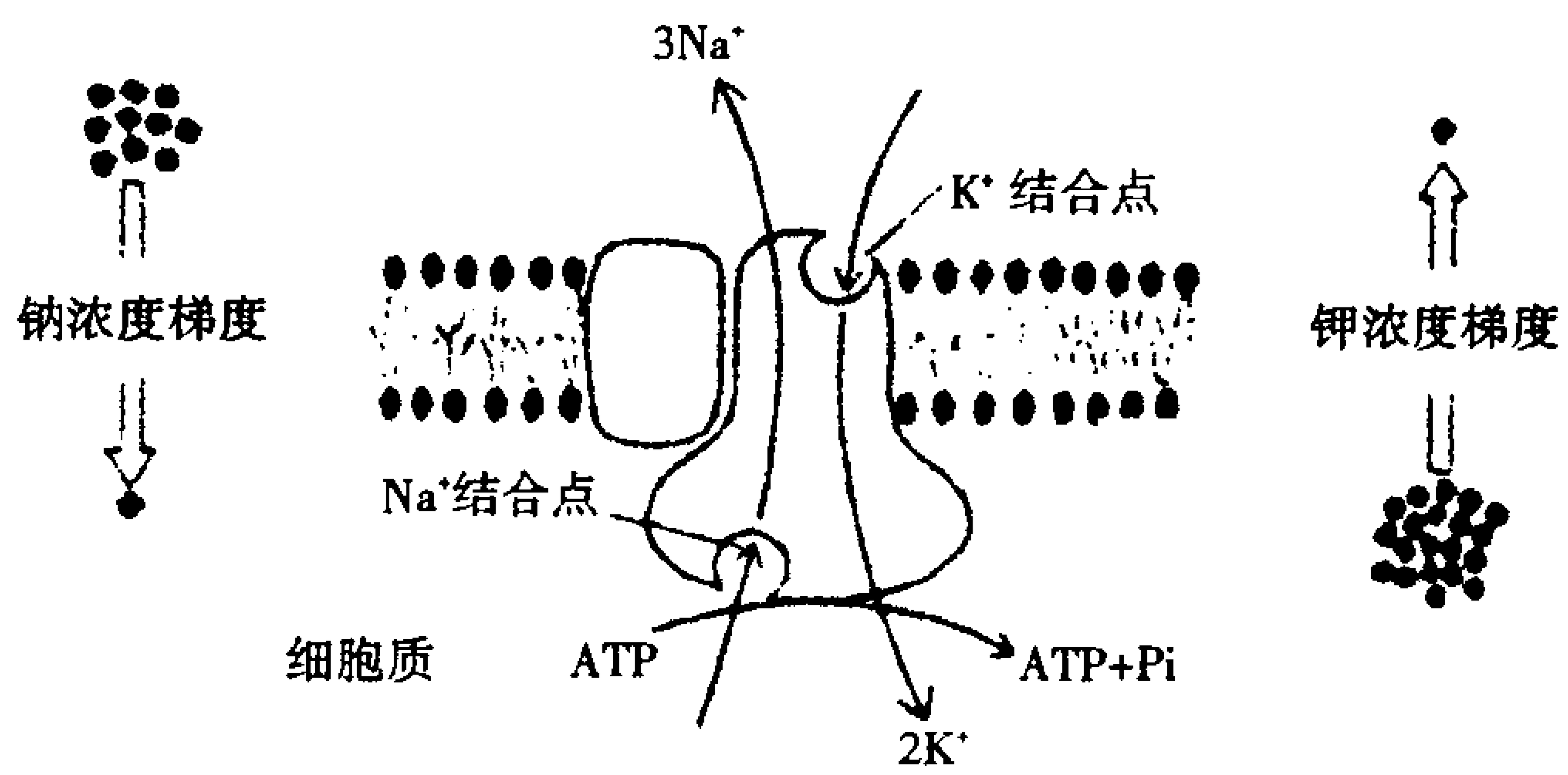


图 3－16　Na^+-K^+ 泵示意图

（二）钙泵和质子泵

钙泵（Ca^{2+}－pump）是 Ca^{2+}－ATP 酶，是一种由多肽组成的跨膜蛋白。钙泵工作与 ATP 的水解相偶联，每一分子 ATP 水解可转运出两个 Ca^{2+}。钙泵主要存在于细胞膜和内质网膜上，它将 Ca^{2+} 泵出细胞或泵入内质网腔中储存起来，从而维持细胞内低浓底的游离 Ca^{2+}。钙泵在肌质网内储存 Ca^{2+}，对调节肌细胞的收缩与舒张是至关重要的。

质子泵（proton pump）是 H^+－ATP 酶，能水解 ATP 提供能量使 H^+ 逆浓度梯度转运。哺乳动物胃内能维持高酸度环境就是因为有 H^+－ATP 酶的作用。H^+－ATP 酶存在于胃壁细胞顶部细胞膜上，其使 ATP 水解，使 H^+ 泵出细胞，H^+ 主动转运的同时，伴有

Cl^- 被动转运，以达电平衡，结果使胃腔内的 HCl 浓度升高，有利于蛋白消化。

（三）协同运输

协同运输（co—transport）是一类由 Na^+—K^+ 泵（或 H^+ 泵）与载体蛋白协同作用，靠间接消耗 ATP 所完成的主动运输方式。若物质运输方向与离子转运方向相同，则称为同向协同运输（symport），若物质运输方向与离子转运方向相反，称为逆向协同运输（antiport）。

同向协同运输中最常见的是 Na^+ 顺浓度梯度转运的同时伴有葡萄糖或氨基酸的逆浓度梯度的转运。这种运输过程认为膜上有钠钾泵和载体蛋白共同协作，载体蛋白有二个结合位点，分别与 Na^+、葡萄糖或氨基酸结合。由于钠钾泵排出 Na^+ 形成电位梯度，借电位梯度的力量 Na^+ 与葡萄糖或氨基酸相伴进入细胞膜内侧，再与载体蛋白脱离，Na^+ 被钠钾泵排出细胞，保持 Na^+ 电位梯度，载体蛋白又恢复原样开始下一轮物质转运（图 3—17）。这种物质运输常见于小肠上皮细胞和肾小管上皮细胞对葡萄糖或氨基酸逆浓度梯度的吸收。逆向协同运输中最常见的是 Na^+—H^+ 交换载体，通过 Na^+ 驱动的 Na^+—H^+ 逆向运输的方式把 Na^+ 的流入与 H^+ 的输出相耦联，从而清除细胞代谢过程中产生的过量 H^+，以调节细胞内的 pH。

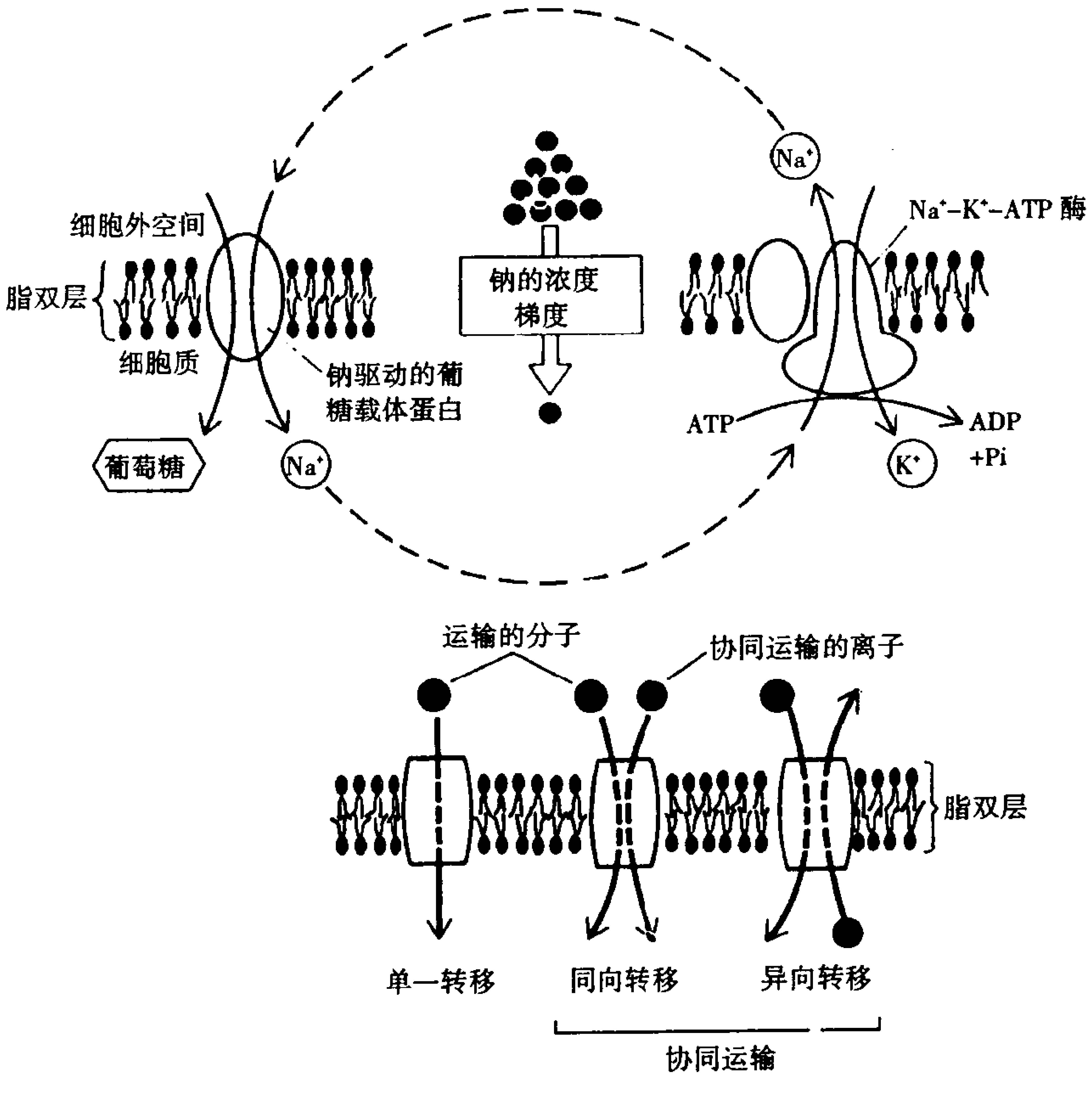


图 3—17 钠泵和载体协同运输示意图

三、物质跨膜转运与膜电位

物质跨膜转运，产生并维持了质膜两侧不同物质特定的浓度分布，对带电荷的物质特别是离子分布的差异，形成了质膜两侧电位差。这种由细胞膜两侧各种带电物质

形成的电位差的总和即膜电位。在静电状态下的膜电位称静息电位(resting potential)，静息电位是细胞膜内外相对稳定的电位差，细胞膜内为负值，膜外为正值，这种现象又称极化(polarization)。在刺激作用下产生行使通讯功能的快速变化的膜电位称动作电位(action potential)。动作电位的膜电位由原来的内负外正，瞬时地反转为内正外负。

静息电位的形成，主要是由于质膜上相对稳定的离子跨膜运输或离子流形成的。静息状态下，钠钾泵的工作使细胞内外的钠离子和钾离子浓度分布不平衡，膜内外存在钾离子浓度差，胞内有高浓度的钾离子是细胞内有机分子带负电荷的主要平衡者。而质膜上也含有一套钾离子渗漏通道，当通道打开时，经协助扩散，钾离子顺电化学梯度流向胞外。静息状态时，质膜对钾离子有较高的通透性，随着正电荷转移到胞外而留下胞内非平衡负电荷，结果是膜外正离子过量和膜内负离子过量，从而产生静息膜电位。质膜对钾离子的通透性大于钠离子是静息电位产生的主要原因，氯离子甚至细胞中的蛋白质分子(一般净电荷为负值)对静息电位的大小也有一定的影响。钠钾泵则对静息电位的相对恒定起重要的作用。

在极化状态时，Na^+ 通道大多关闭。膜内外的 Na^+ 梯度是靠 $Na^+ - K^+$ 泵维持的。当细胞接受刺激信号(电信号或化学信号)超过一定阈值时，则该处细胞膜失去极性，通透性发生变化，钠离子通道打开，引起钠离通透性大大增加，瞬间大量钠离子顺浓度差流入胞内，致使静息电位减小乃至消失，这是质膜的去极化过程(depolarization)，去极化使膜对钠离子的通透性进一步增高，打开更多的钠离子通道，从而使膜电位更趋向钠离平衡电位，形成瞬间的膜内正外负的全或无的动作电位，称质膜的反极化，动作电位随即达到最大值。在钠离子大量进入细胞时，稍后又对钾离子通透性出现瞬时升高，钾离子流到胞外。即随着动作电位出现，钠离子通道从失活到关闭，钾离子通道完全打开，钾离子流出胞外从而使质膜再度极化，以至于超过原来的静息电位，比原来的静息电位更负，此时称超极化(hyper polarization)。超极化时膜电位使钾离子通道关闭，膜电位又恢复至静息状态。

总之膜电位与质膜对钾离子和钠离子不同的通透性有关，与质膜上的钠离子、钾离子通道蛋白及钠钾泵等膜蛋白随膜电位变化有规律地关启有关。膜电位具有很重要的生理意义，特别在动物组织，如神经和肌肉等可兴奋细胞中，如果用电信号或化学信号刺激之，使得神经细胞能够传导冲动，或者使肌肉细胞能够收缩。

四、膜泡运输

大部分细胞可以排出和摄入特定的大分子，如蛋白质、多核苷酸、多糖等，甚至颗粒也能通过细胞膜。细胞运输这些物质的机制不同于那些小的溶质和离子的运输。是通过细

胞膜的变形运动来完成的，这就是胞吞作用(endocytosis)和胞吐作用(exocytosis)，在转运过程中，都要由膜包围形成膜囊泡，因而又称为膜泡运输。它涉及一些膜的融合与断裂，因此需要消耗能量，属于主动运输。通过这种运输方式可同时转运一种或一种以上数量不等的大分子和颗粒性物质，因此有人称之为批量运输(bulk transport)。

(一)胞吞作用

胞吞作用是通过细胞膜内陷形成囊泡，将外界物质裹进并输入细胞的过程。根据形成囊泡的大小，胞吞物质入胞机制的不同可将胞吞作用分为三种。

1. 胞饮作用

胞饮作用(pinocytosis)是细胞摄入溶质或液体的过程，摄入速度快，形成的囊泡较小，直径一般小于150nm。细胞吞饮时局部质膜下陷形成一小窝，然后小窝离开质膜形成小囊泡，细胞通过这种方式把局部的细胞外液及其中的溶质大分子摄入细胞内，这些物质经过内体的作用后，可以留在胞质内，或被溶酶体降解，小泡的膜可以回到质膜处。

2. 吞噬作用

吞噬(phagocytosis)是摄入大颗粒性物质(如微生物和细胞碎片)的过程，形成的囊泡较大，直径大于250nm。在摄入颗粒物质时，细胞部分变形，使质膜凹陷或形成伪足将颗粒包裹摄入细胞，很多原生动物如阿米巴就靠此过程吞噬摄取营养物质，在哺乳动物中只有某些特化细胞如巨噬细胞和血液中的中性粒细胞具有吞噬功能，它们在防御微生物的侵染和清除衰老细胞或细胞碎片方面起重要作用。

3. 受体介导的胞吞作用

受体介导的胞吞作用(receptor—mediated endocytosis)是细胞通过网格蛋白有被小泡(coated vesicle)从胞外液摄取特定大分子的过程。在受体介导过程中，被转运的特定大分子物质(配体)，首先与细胞表面的互补性受体结合形成受体一大分子复合物，继而该处质膜凹陷形成有被小窝(coated pits)，然后深陷的小窝脱离质膜形成有被小泡，将细胞外物质摄入细胞内。这一过程的速度很快。受体介导的胞吞作用是一种选择浓缩机制，即可保证细胞大量地摄入并消化特定的大分子，同时又避免吸入大量的细胞外液体。通过受体介导的胞吞作用，可使许多物质进入细胞，包括对胆固醇的摄取，肝细胞摄入传铁蛋白，某些激素如胰岛素与靶细胞表面受体结合进入细胞，巨噬细胞通过表面受体对免疫球蛋白及其复合物、病毒、细菌以至衰老细胞的识别和摄入，以及其他一些基本代谢如合成血红蛋白所必需的维生素 B_{12} 和铁的摄入都是通过受体介导的胞吞作用进行的。

现以动物细胞摄取胆固醇为例说明：胆固醇是动物细胞膜形成的必需原料，如果胆固醇不能够被利用而积累在血液中，将造成动脉粥样硬化。胆固醇主要在肝细胞中合成，随后与磷脂和蛋白质形成复合物，该复合物称为低密度脂蛋白(low—density lipoprotein ，LDL)颗粒，其进入血液悬浮其中，当细胞需要胆固醇时，便合成一些 LDL 受体蛋白插入质膜中，这些受体蛋白能自发地与有被小窝结合。在 LDL 与 LDL 受体蛋白特异地结合，形成受体—LDL 复合物后，几分钟内便通过网格蛋白有被小泡的内化作用进入细胞，经脱被作用并与胞内体融合。胞内体是动物细胞内由膜包围的细胞器，其作用是传输由胞吞作用新摄入的物质到溶酶体被降解。胞内体膜上有 ATP 驱动的质子泵，将 H^+ 泵进胞

内体腔中，使腔内 pH 降低（pH5～6），在酸性环境中，受体构象发生变化，引起 LDL 与受体分离。胞内体以出芽的方式形成运载受体的小囊泡，使受体又回到质膜，受体重复使用。然后含有 LDL 的胞内体与溶酶体融合，低密度脂蛋白被水解，释放出胆固醇和脂肪酸供细胞利用（图 3—18）。

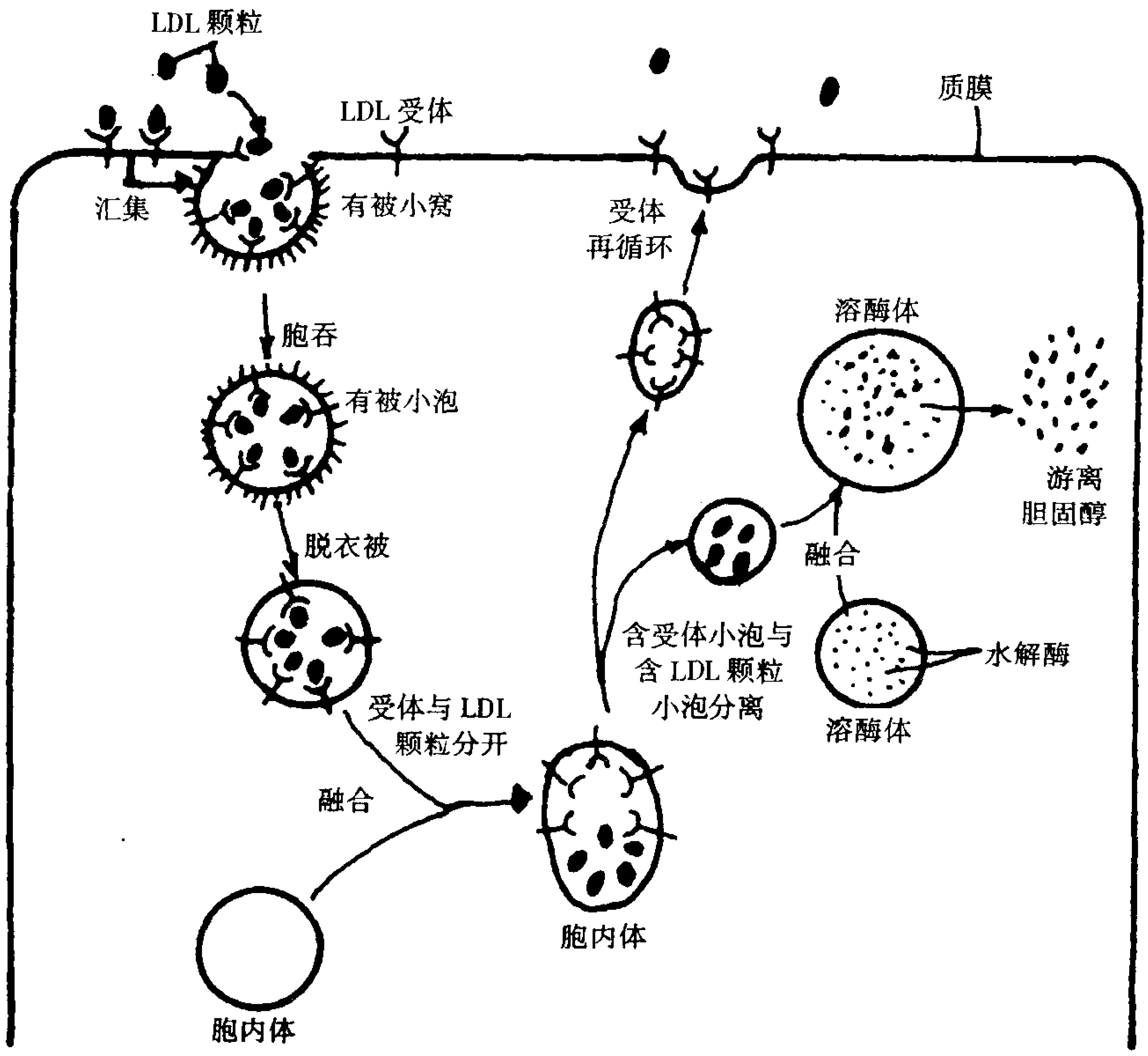


图 3—18 LDL 受体介导的胞吞作用示意图

（二）胞吐作用

胞吐作用也称外排作用，它是将细胞内的分泌泡或其他某些膜泡中的物质通过细胞膜运出细胞的过程。在细胞内从高尔基体形成的分泌囊泡，向质膜流动，囊泡膜与质膜融合。通过这种胞吐途径，新合成的囊泡膜的蛋白和脂类不断地供应质膜更新，确保细胞分裂前质膜的生长。囊泡内可溶性蛋白分泌到细胞外，有的成为质膜外周蛋白，有的形成胞外基质组分，有的作为营养成分或信号分子扩散到胞外液。所有细胞都需要这种组成型胞吐途径。在特化的分泌细胞还有一种调节型胞吐途径，这些分泌细胞产生的分泌物（如激素、神经递质、消化酶）储存在分泌泡内，当细胞在受到胞外信号刺激时，分泌泡与质膜融合并将内含物释放出去。

细胞的胞吞作用和胞吐作用对大分子的摄取和分泌都是通过膜泡运输的方式进行的，并且转运的囊泡只与特定的靶膜融合，从而保证了物质有序地跨膜运输。此外，当分泌泡或转运泡与质膜融合并通过胞吐作用释放其内含物质，会使质膜表面积增加，如一些

外分泌细胞分泌的消化酶，可使细胞顶部质膜增大30倍。但也可能同时发生在质膜其他区域的胞吞作用，将质膜带入细胞内而减少质膜表面积，如巨噬细胞在吞噬过程中每分钟可以将30%的质膜带入细胞。这意味着胞吞和胞吐过程是两个相辅相成的过程。即有一定数量的质膜经胞吞而减少，就会有相应数量经胞吐而得到补充以保持质膜面积的恒定。这是质膜循环的一种方式，通过循环，质膜的成分分布发生了流动，这种流动将有利于细胞功能的执行，有利于质膜更新和维持细胞的生存与生长。

第五节　细胞膜与疾病

细胞膜在各种生命活动中发挥重要的生理功能。如果膜发生功能异常、成分改变和结构改变，都将导致细胞发生病理变化，乃至机体功能紊乱，从而引起疾病。

一、膜流动异常与疾病

一般来说，细胞是通过代谢等方式调节控制膜的流动性，使其维持在相对恒定的适宜水平，才能发挥其正常的生理功能，如果超出了调控范围，细胞难以表现正常功能而发生病变。β—脂蛋白缺乏病和遗传性镰刀形红细胞贫血病患者红细胞膜的流动性明显比正常人低；而恶性淋巴瘤和白血病患者淋巴细胞膜的流动性比正常人高很多。早产儿出现的呼吸窘迫综合征，是由于肺泡内侧表面活性物质中卵磷脂与鞘磷脂比例过低，影响肺泡内表面膜流动性，而使CO_2-O_2的交换不能正常进行而引起的。

二、膜物质运输异常与疾病

细胞膜许多物质的运输靠转运蛋白(通道蛋白、载体蛋白、离子泵等)来进行。若这些蛋白发生结构的缺损和功能的异常，都会引起物质运输的障碍，产生相应的遗传性疾病。如肾性糖尿病、胱氨酸疾病，都是由于膜上载体蛋白异常而引起的遗传性疾病。

血浆葡萄糖可由肾小球完全滤过，正常人在近曲肾小管再吸收的极量，以每分钟250～350mg进行。当这种吸收极量降低时，就发生肾性糖尿病。糖的再吸收是通过钠离子与葡萄糖的同向协同运输进入细胞膜内侧。协同运输需钠钾泵和载体蛋白协同作用完成，肾小管上皮细胞膜中载体蛋白先天性缺陷，功能降低，成为导致肾性糖尿病的主要原因。

若细胞膜载体蛋白有先天性缺陷，将使细胞膜钠离子与氨基酸同向协同运输功能降低，从而造成对氨基酸的吸收障碍，人就会得胱氨酸尿症，这种病人的尿中含有大量的胱氨酸，当尿的pH值下降时，胱氨酸沉淀形成结石。

近年来，实验性和临床高血压的科研资料证明，机体钠泵活性异常是导致原发性高血压发病中的重要环节。

三、膜受体异常与疾病

细胞膜受体数量的增减和结构上的缺陷以及特异性、结合力的异常改变，都可引起疾

病。此类疾病为受体病。

(一)LDL 受体缺损与遗传性高胆固醇血症

高胆固醇血症患者因某些 LDL 受体蛋白基因有缺陷时,细胞膜上 LDL 受体先天缺损,细胞摄取胆固醇便出现障碍,引起血中胆固醇含量过高,沉积在血管壁上出现动脉硬化,这是一种遗传病。有的患者是 LDL 受体数目减少。严重病人的 LDL 受体只有正常人的 3.6%,他们的血液中胆固醇含量比正常人高 6 倍以上,这种病人常在 20 岁以前出现动脉硬化,死于冠心病。轻的患者,LDL 受体只有正常人的 60%,约在 40 岁以前出现冠心病。还有患者受体数目正常,但受体与 LDL 连接部位发生缺失,与 LDL 结合或者受体有被小窝结合部位的缺失不能被固定在有被小窝处,造成对 LDL 摄取障碍,出现持续的高胆固醇血症。

(二)乙酰胆碱受体异常与重症肌无力

重症肌无力患者血清中存在可以和神经肌肉接头处的突触后膜的乙酰胆碱受体(Ach R)相结合的抗体(即抗 Ach 受体的抗体)。这些自身抗体与 Ach 受体结合,减少了有结合能力的受体,封闭了乙酰胆碱的作用。更重要的是抗体也促进 Ach 受体的分解,从肌细胞表面消失,使患者 Ach 受体减少到一半以下,使通过乙酰胆碱受体进行的信号传导过程障碍,而出现重症肌无力病症。

(三)抗原受体的缺损与无或低丙种球蛋白血症

有一种病人的 B 淋巴细胞表面缺少作为抗原受体的免疫球蛋白,使 B 淋巴细胞不能接受抗原刺激发育成浆细胞而产生抗体,由于体内无抗体,致使机体感染机能严重损伤,病人往往反复出现严重的感染而危及生命。这是一种无或低丙种球蛋白血症。

四、膜表面糖复合物与疾病

最近的研究表明,糖复合物表面糖链结构的改变与很多疾病的发生是相伴随的。如自身免疫性疾病。有些个体能对自身抗原产生免疫应答,并引起自身组织细胞的损害。已知作为自身抗原的疾病有红斑狼疮、自身免疫性甲状腺炎,也有人认为糖尿病也与此有关。红斑狼疮是由于多种自身抗体的出现而致病。这些自身抗体可以作用于细胞膜表面抗原并激活补体系统使其细胞破坏,也可以与游离的抗原形成可溶性复合物,随血流沉积于组织与小血管壁,在补体的参与下造成多个组织器官的细胞损伤。

五、膜表面与癌变

细胞膜表面的结构与功能不是一成不变的,它们可随着周围环境条件的变化和其他细胞外因子(如激素、血清因子等)的影响而改变。近年来,随着对膜研究的深入,已发现肿瘤细胞许多表型变化及其相随的恶性行为都与细胞表面的结构、理化性质和功能的改

变有密切的关系(表 3—3)。最显著的例子是离体培养的正常细胞一旦转化为癌细胞后,即失去了"接触性抑制"的特性,原有的膜抗原性消失或为新抗原所取代。凝集性、通透性、物质运输、贴瓶能力和表面活动性能都发生了异常。事实上是整个细胞性质的突变。因此,一些研究癌变的科学家认为癌变首先是细胞膜生化及功能上的质变。有人甚至认为肿瘤是一种膜的分子病是有道理的。

表 3—3　正常细胞与癌细胞之间表面膜的变化

	正常细胞	癌细胞	变化结果
生化组成的改变	糖蛋白含量正常 糖脂增加 有唾液酸 腺苷酸环化酶正常	大分子量糖蛋白增多 糖脂减少或消失 唾液酸消失 腺苷酸环化酶减少或活性降低	可能与细胞的恶化有平行关系 细胞不受接触抑制而无限增殖 细胞增殖,抗原性增强
物理性质的改变	透性正常 转运正常 与植物凝聚素结合,不发生凝聚	透性改变 转运改变 与植物凝聚素结合,凝聚成团块	不能控制外界培养物质自由进入,细胞便不断地增殖,与形成肿瘤能力成平行关系
形态学上的变化	未出现微绒毛、皱褶、变形足或出现较少	出现微绒毛,皱褶,变形足或出现较多	

(一)细胞间粘着性下降

癌细胞的细胞间粘着性和亲合力下降,具有浸润性和扩散性,易于游离、分散而浸润病灶周围的健康组织,或通过血液循环或通过淋巴途径转移并在其他部位粘着和增殖。经转移并在身体其他部位增殖产生的次级肿瘤称为转移灶。这是癌细胞的基本特征。

造成癌细胞粘着性下降的原因有:癌细胞表面负电荷增加从而提高了静电斥力,桥粒的减少,钙离子浓度降低,膜组成的有关成分发生变化等。

(二)细胞膜组成分子改变

细胞膜的化学成分以脂类和蛋白质为主。研究证明癌细胞的膜脂和膜蛋白发生了改变。

1. 膜脂的改变

近年来的研究发现,细胞癌变过程中常伴随着鞘磷脂,特别是带唾液酸的神经节苷脂的改变。糖脂的改变主要是糖链缩短,称为糖链缺陷现象,这是由于糖基转移酶的活力下降,结果膜上复杂糖脂量下降和消失,而简单糖脂则堆积。糖链缩短,糖脂的性质发生改变,影响细胞粘着、识别、生长和分化等功能。

2. 膜蛋白的改变

某些正常细胞表面所具有的蛋白质,在癌细胞膜中消失,而有些蛋白质却又增加。如

癌细胞表面纤连蛋白显著减少，甚至完全消失，有利于癌细胞从原来部位脱落、转移并恶性增殖。而含唾液酸和岩藻糖的多肽或糖蛋白的量明显增加，使癌细胞表面具有较高的负电荷。现在认为正常细胞膜上的唾液酸平时处于隐蔽状态，在细胞分裂时才暴露。癌细胞这种周期性暴露的机制失调，致使唾液酸经常处于暴露状态而使之负电性增高，从而细胞增殖速度加快。这与细胞粘着性下降，易于扩散转移有关。癌细胞有大量的唾液酸存在，还可以起遮盖肿瘤相关移植抗原（TATA）的作用，借此逃避免疫监视作用，防止天然杀伤细胞等的识别和攻击。

癌细胞表面一些酶蛋白也发生变化，如表面的蛋白水解酶类增多，糖苷酶活性增高，使细胞膜对蛋白质和糖的传递能力增强，为细胞分裂和增殖提供物质基础。另外，纤溶蛋白酶原的活化物也增多，它使血清中无活性的纤溶蛋白酶原转化为纤溶蛋白酶，导致有关的纤维溶解，这也和癌细胞粘着性降低、浸润性生长和扩散性向远方转移等恶性行为有关。

（三）抗原性的改变

抗原性改变主要表现为原有抗原的消失或异型抗原的产生。如红细胞血管内皮、鳞状上皮、柱状上皮等细胞表面均存在 ABO 抗原。这些部位产生癌变后，不仅原有的 ABO 抗原消失，还可能出现新的异型抗原。如 O 型或 B 型胃癌患者，其正常胃粘膜细胞表面只有单一的 O 型或 B 型抗原，而在胃癌细胞表面可出现 A 型抗原。这可能与某些糖基转移酶活性改变有关。

抗原性最特征性的改变是 TATA 的出现。一般认为是由于致癌因子引起的基因突变而产生的一种新抗原。

总之，细胞表面的异常是癌细胞的重要标志，目前对癌的细胞表面改变还无总的规律可存在，随着研究的深入，将不断揭示其中奥妙，而提高肿瘤的诊断水平。

六、膜与衰老

任何细胞都要经历生长、发育、衰老和死亡的不同阶段。各种细胞都有其各自的寿命，差异很大，有的细胞寿命接近或等于动物整体的寿命，如神经元、脂肪细胞、肌细胞；有的细胞更新缓慢其寿命比机体的寿命短，如肝细胞、胃壁细胞等；还有的细胞是快速更新的，它们在正常情况下终生保持分裂能力，如红细胞和白细胞的前体细胞。

细胞衰老是一个细胞生理与生化发生复杂变化的过程，必然反映在细胞形态结构和功能上的变化。细胞衰老时反映在细胞膜上，有如下特征：

（一）细胞膜上的微绒毛数目增加

细胞衰老时，细胞间的联系能力衰退。我们知道微绒毛可扩大细胞膜的表面积，储备了细胞移动和分裂的条件并增加了膜离子转运的效率，以利于保持细胞内稳定。在衰老细胞的细胞膜上微绒毛数目增加，以补偿细胞的这种衰退。

（二）细胞膜的流动性降低

年轻的功能健全的细胞的膜相是典型的液晶相，这种膜的脂双层比较柔韧，脂肪酸链能自由移动，每个脂质分子与其相邻分子之间的位置交换极其频繁，埋藏于其中的蛋白质分子表现出最大的生物学活性。衰老细胞的膜常处于凝胶相或固相，这时磷脂的脂肪酸尾部被"冻结"了，完全不能自由移动，而膜就变为刚性了，因此埋藏于其中的蛋白质也就不能再运动了。由于膜流动性的降低，使细胞的兴奋性降低，物质转运的效率降低，以及对内外刺激的反应性也随之降低。

（三）细胞间间隙连接及膜内颗粒分布发生变化

间隙连接在细胞间离子和小分子代谢物的交换上起着重要的作用。研究发现，培养的晚代细胞的间隙连接明显减少，组成间隙连接的连接小体变小，使细胞间代谢协作减少了。

用冷冻断裂法可以看到细胞膜 P 面的膜内颗粒在年老细胞中明显减少，而 E 面颗粒相对增加，但总颗粒数的变化不显著。这种变化反映了衰老细胞中膜内颗粒在膜平面上进行侧向运动能力的丧失。

（四）细胞膜受体一配体复合物形成效能降低

细胞膜上的受体、蛋白质或糖蛋白与配体结合形成受体一配体复合物，呈簇状。细胞衰老时，形成复合物的效能降低，其流动性范围也缩小。

七、膜与毒物

在一定条件下，较小剂量就能够对生物体产生损害作用或使生物体出现异常反应的外源化学物称为毒物（toxicant）。毒物与机体接触或进入机体后，能与机体相互作用，发生物理化学或生物化学反应，引起机体功能或器质性的损害，严重的甚至危及生命。常见的有重金属（汞、砷、铅、锑等）；某些有机化合物（四氯化碳、氯仿、甲苯、聚氯二酚、有机磷、氰化物）；某些药物（如氨基甙类抗菌素、四环素、磺胺药）及生物毒素（biotoxin）包括动物毒素、植物毒素、霉菌毒素和细菌毒素等。

毒性作用与细胞膜有关的一般机制有：一是干扰易兴奋细胞膜的功能，易兴奋细胞膜的维持和稳定是正常生理功能的基本条件。毒物可以多种方式干扰易兴奋细胞膜的功能，例如，有些海产品毒素和蛤蚌毒素均可通过阻断易兴奋细胞膜上钠通道而产生麻痹效应；二是与脂质结合，这方面研究较少，脂质最易产生共价结合的部分是，磷脂酰丝氨酸、胆碱与乙醇胺。如氟烷与乙烯叉二氯的活性代谢物可与细胞膜乙醇胺共价结合，从而影响膜功能；三是膜自由基损伤，过多的自由基可以产生以下损害：①膜脂质过氧化损害。膜脂质过氧化后，其不饱和性改变，不饱和的共价双键极易受不配对电子的攻击，这种反应一经出现，便会产生连锁放大效应，造成细胞膜结构和功能损伤。只要细胞膜多不饱和双键与毒性自由基存在并接触，这种损伤便可能发生。因而膜流动性随之改变，脆性增

加。脂质自由基还可与其他脂质和大分子如蛋白质相互作用引起交联，导致膜蛋白处于永久性的缔合状态，因而阻挡了蛋白受体恢复到原来的分布状态，从而严重地损害了生物膜的功能，生物膜功能抑制和结构的破坏与许多因素的中毒机制有关。如阿霉素在治疗肿瘤的同时对心脏的毒性作用就是由于自由基损伤引起的。②蛋白质的氧化损害。蛋白质是自由基攻击的重要靶分子。几种蛋白质中关键的氨基酸对自由基的损害特别敏感，如精氨酸、赖氨酸等。蛋白质对脂质过氧化的自由基中间产物也是特别敏感，如烷氧自由基可与过氧化脂质紧密相联系的蛋白质反应。蛋白质氧化后引起酶活性改变，膜和细胞功能改变。四是细胞内钙稳态失调，细胞钙稳态是细胞生命活动正常进行的重要基础，细胞内 Ca^{2+} 超载与各种细胞损伤及坏死有着密切的关系，已为许多研究所证实。例如许多因素包括缺血、中毒、辐射、病毒或生物毒素等造成细胞损伤、死亡时均有细胞 Ca^{2+} 的蓄积；许多毒物对体外培养的细胞的毒性依赖于培养液中 Ca^{2+}，即当培养液中缺 Ca^{2+} 时，毒性作用减轻，甚至不存在，而有 Ca^{2+} 存在时，毒性作用非常显著。很多证据支持胞浆 Ca^{2+} 稳态的破坏是细胞损伤的最后通路。大量 Ca^{2+} 进入细胞内导致的细胞损伤是多方面的：第一激活 Ca^{2+} 敏感的 ATP 酶(包括 $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$ 酶)，导致 ATP 过度消耗，同时释放大量 H^+，使胞内 pH 值下降；第二激活多种蛋白酶和磷酯酶，使细胞膜上的蛋白质和磷脂成分水解，质膜完整性遭到破坏；第三进入线粒体内大量的 Ca^{2+} 聚积于线粒体，线粒体功能发生障碍，因此氧化磷酸化受到影响，造成能量生成减少。这些因素共同引起或促进了细胞的损伤甚至死亡。当前，细胞内钙稳态失调是细胞损害与机制研究方面最为热门的话题，大量证据表明，细胞钙的持续增高可能活化各种不同组织和细胞的毒性机理，因而曾被称为“细胞死亡的最终共同途径”。

思 考 题

1. 生物膜的基本结构特征是什么？这些特征与它的生理功能有什么联系？
2. 何谓膜内在蛋白？它以什么方式与膜脂相结合？
3. 细胞膜流体镶嵌模型的主要论点是什么？有哪些不足之处？
4. 细胞膜的特性是什么？膜的流动性有什么生理性意义？
5. 细胞表面有哪几种常见的特化结构？
6. 细胞连接有哪几种类型，紧密接连和间隙连接各有什么特征和功能？
7. 胞外基质的组成及生物学功能是什么？
8. 试述细胞信号跨膜传递的机制。
9. 简单扩散和协助扩散的差异是什么？
10. Na^+-K^+-ATP 酶有什么特点和作用？细胞内外维持一定的 Na^+ 浓度梯度有什么意义？
11. 什么是受体介导的胞吞作用？
12. 比较胞饮作用和吞噬作用的异同。

（杜红英）

第四章

细胞质基质与细胞内膜系统

知识要点

1. 细胞质基质与细胞质溶胶、细胞液等的区别，细胞质基质的主要功能。

2. 细胞内物质代谢的结构基础：核糖体的结构与功能；内质网的结构与功能；高尔基体的结构与功能。

3. 细胞内能量代谢的重要细胞器—线粒体的结构与功能。

4. 溶酶体的主要功能，溶酶体功能缺陷与医学的关系，过氧化物酶体的功能。

原核细胞结构比较简单，胞内物质由惟一的细胞膜包围，无细胞核和细胞质之分。真核细胞具有发达的细胞内膜系统(endomembrane system)及各种细胞器，因而形成了细胞质基质与膜围绕的细胞器。细胞内膜系统是在结构、功能或发生上相关的膜围绕的细胞器或细胞结构，主要指内质网、核糖体、线粒体、高尔基体及其形成的溶酶体和分泌泡等(图 4—1)。内膜系统的出现提高了细胞的代谢效率，这是因为相互分隔的细胞器均含有供执行专一功能所需的独特酶系和其他生物大分子，各种生化反应之间互不干扰。蛋白质的合成过程就是各细胞器间以及细胞器和细胞质间相互联系的具体体现。叶绿体也是细胞器之一，但它属于植物体。

第一节　细胞质基质

在真核细胞的细胞质中，除去可分辨的细胞器以外的胶状物质，称为细胞质基质(cytoplasmic matrix)。细胞质基质是细胞的重要的结构成分，其体积约占细胞质的一半。细胞与环境，细胞质与细胞核，以及细胞器之间的物质运输、能量交换、信息传递等都要通过细胞质基质来完成，很多重要的中间代谢反应也在细胞质基质中进行。近年来发现细胞质基质还担负着多种重要的功能。在细胞质基质中，各种复杂的代谢反应如何有条不紊地进行？各个代谢环节之间又是如何相互关联相互制约的？数以千种的生物大分子和代谢产物(或底物)又是如何定向地转运？这些都是细胞生物学所要回答的基本问题。

与其他细胞器相比较，人们对细胞质基质的认识还是相当肤浅的，在研究细胞质基质过程中，曾赋予它诸如细胞液(cellsap)，透明质(hyaloplasm)，胞质溶胶(cytosol)，细胞质基质(cytoplasmic matrix)等十几个名称，其涵义也不断地更新与完善，这既反映了从不

同的侧面与层次对细胞质基质的了解，也反映了对细胞质基质认识的不断深入。由于细胞质基质的独特结构特征及较大的研究难度，以至于至今尚没有一个确切而统一的概念。目前常用的名称是细胞质基质和胞质溶胶，二者虽有差异但常常等同使用。也有的学者把它们看作既密切相关但又明显不同的两个概念。很多学者特别是生物化学家曾一度把细胞质基质看成是酶的溶液，从研究中间代谢的角度来看，似乎也可以这样理解，因为在细胞质基质中，很多中间代谢的底物与产物分子的扩散速率几乎与水溶液中相似。然而，无论从结构还是功能上看，细胞质基质都不是简单的酶溶液，越来越多的证据表明，细胞质基质很可能是高度有组织的体系。

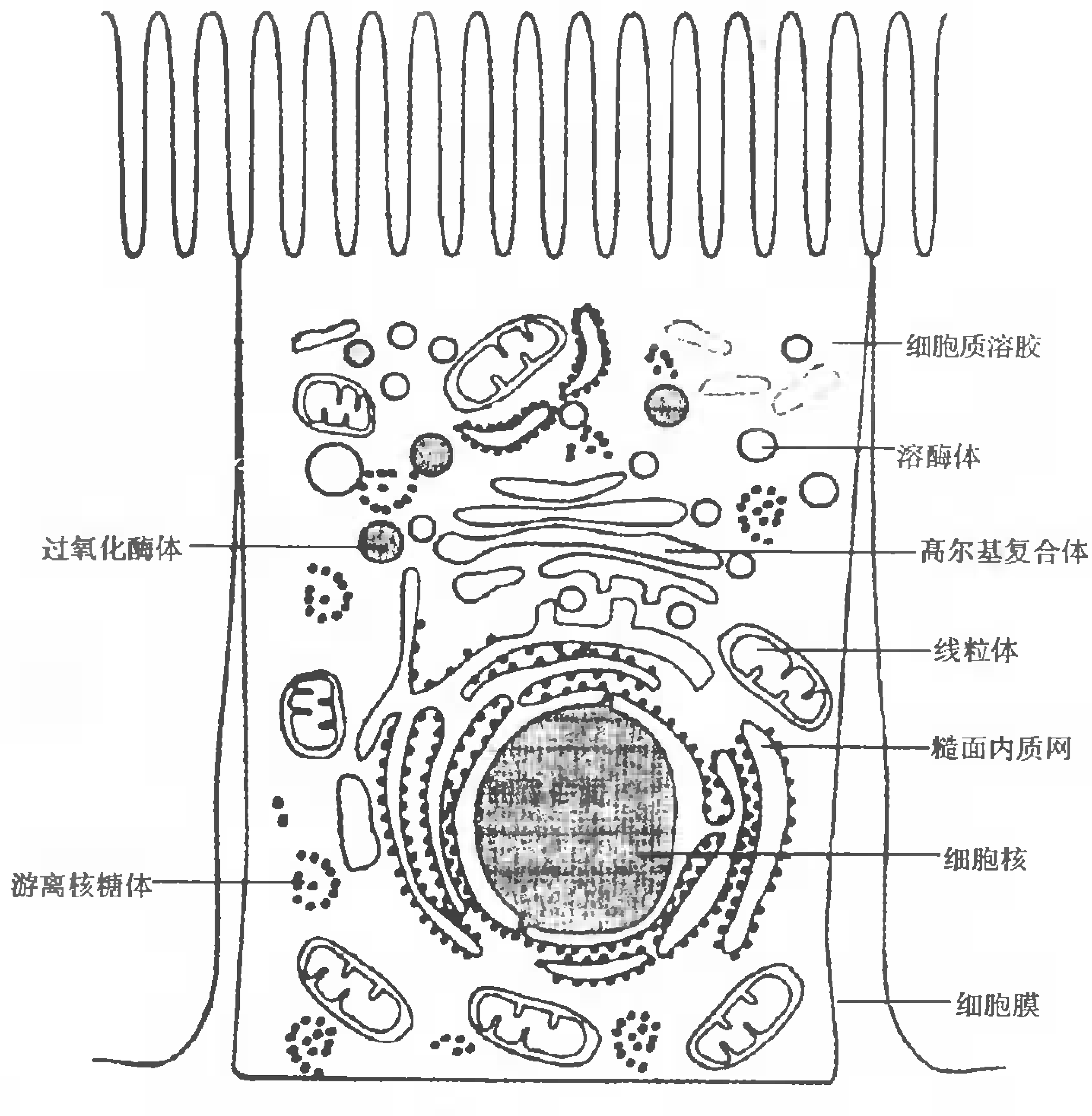


图 4—1　内膜系统在细胞内分布的模式图

一、细胞质基质的涵义

在真核细胞中，细胞质基质一般占整个细胞体积的 50%～60%，其中包括许多含有与中间代谢有关的数千种酶类，以及与维持细胞形态和细胞内物质运输有关的细胞质骨架结构。细胞质基质是相互交织、高度有序的网络，而且是各成分间相互协调的组织。

(一)细胞质基质的组成成分

在细胞质基质中蛋白质含量占20%～30%,形成一种粘稠的胶体,多数的水分子是以水化物的形式紧紧地结合在蛋白质和其他大分子表面的极性部位,只有部分的水分子游离存在,起溶剂作用。蛋白质分子和颗粒性物质的扩散速率仅为水溶液中的1/5,更大的结构,如分泌泡和细胞器等则固定在细胞质基质的某些部位上,或利用水解ATP所释放的能量沿细胞骨架定向运动。细胞质基质是蛋白质与脂肪合成的重要场所。在细胞质基质中合成的蛋白质,半数以上将分门别类地转移到细胞核和细胞器中。在细胞质基质中,各种代谢活动高效有序地进行,各种代谢途径之间的协调一致以及所涉及的物质、能量与信息的定向转移与传递,这些复杂的生命过程都不是简单的"酶溶液"所能完成的。

目前,人们仍在从细胞超微结构与生物化学等不同的侧面互相结合来研究细胞质基质的特殊的复杂的结构体系。在细胞质基质中,蛋白质与蛋白质之间,蛋白质与其他大分子之间的相互作用都是通过非常弱的键来进行,并且常常处于动态平衡之中,这种结构体系的维持只能在高浓度的蛋白质及特定的离子环境的条件之下实现。一旦细胞破裂,甚至在稀释的溶液中,这种靠分子之间的脆弱的相互作用而形成的结构体系就会遭到破坏。这也是研究细胞质基质比研究其他细胞器困难的主要原因。按其分子质量大小划分,大致分为三类。

1. 小分子类

包括水、无机离子(K^+、Na^+、Mg^+、Cl^-等)和溶解的气体。其中单价离子多游离于细胞质内,而双价离子则可能附在一些大分子上,如核酸、多糖、酶等。

2. 中分子类

包括各种代谢物,如脂类、糖(葡萄糖、果糖)、氨基酸、核苷酸及其衍生物。

3. 大分子类

包括蛋白质、脂蛋白、RNA和多糖等。其中蛋白质的含量占细胞蛋白质总量的20%～25%。

(二)细胞质基质与胞质溶胶

细胞质基质和胞质溶胶是从不同的角度提出的概念,虽然二者有一些差别,但很长时间在不少书中,常把细胞质基质与胞质溶胶这两个名词等同起来,本节前面所讲的内容也是基于这一点。

随着人们对细胞质基质的研究,特别是对细胞骨架研究的不断深入,有些学者对细胞质基质的概念提出了一些新的理解。他们认为细胞质基质主要是由微管、微丝和中等纤维等形成的相互联系的结构体系,其中蛋白质和其他分子以凝聚状态或暂时的凝聚状态存在,它与周围的溶液即周围水相中的分子处于动态平衡。这不仅包括多种酶和代谢中间产物,而且作为细胞质基质的主要成分,微管蛋白也有约一半组装成微管,而另一半呈溶解状态存在于细胞质基质周围的溶液中。对一种蛋白来说是否属于细胞质基质中的成分,主要取决于在整个细胞生命活动中,这种蛋白基本上是结合在细胞质骨架上,还是游离在周围的溶液中。蛋白质等多种物质特异性地结合在骨架纤维上,其周围又吸附了多

种分子，而且不同程度地影响和改变了周围溶液的某些物理性质。这样一种有精细区域化的凝胶结构体系，在不同的细胞中，在细胞的不同发育阶段和不同的生理状态下，可能都有所不同，以完成多种复杂的生物学功能。

有一些学者试图把细胞质骨架排除在细胞质基质的概念之外。细胞质骨架固然是细胞中主要结构体系，然而离开了细胞质骨架的支持与组织，细胞质基质中的其他成分就失去了锚定的位点，随之也就丧失了这种复杂的高度有序的结构，也就无法完成各种生物学功能。从细胞骨架的角度来看，骨架的主要成分，特别是微管和微丝的装配和解聚，与周围的液相始终处在一种动态平衡之中，离开这种特定的环境，骨架系统也难以行使其功能。

但早期的实验细胞学家和生化学家称其为胞质溶胶。那么胞质溶胶的成分是否与细胞质基质周围溶液的成分相同呢？把乳胶小球注射到非洲爪蟾的卵母细胞中，经过十分钟时间之后，取出乳胶小球，用聚丙烯酰胺双向凝胶电泳技术分析了渗入乳胶小球中的蛋白质成分，并与周围细胞质中的蛋白质成分进行了比较。结果发现，在所检测到的 90 多种多肽中，80%的多肽未曾扩散到乳胶小球中，而结合在细胞质基质上。另一些实验表明，mRNA 和核糖体也都是结合在细胞质基质上。显然，胞质溶胶的成分与细胞质基质周围的溶液成分有很大的不同。胞质溶胶中的多数蛋白质，特别是分子量较大的蛋白质，可能通过较弱的次级键直接或间接地结合在细胞质基质的纤维上。

二、细胞质基质的特性

（一）细胞质基质的理化特性

实验证明，细胞质基质具有较强的液体性、粘性和弹性，它处于不断变动状态中，进行着与机能有关的代谢反应，而且易受温度、酸碱度、压力等外环境的影响而改变。总之，细胞质基质是一种复杂的、动态的结构。细胞无时无刻地进行着各种生命活动，不断地进行着新陈代谢，细胞质基质也随之而不断地进行着变化。

（二）细胞质基质的生物学特性

细胞质基质是细胞最重要的结构之一，是细胞整体不可分割的一部分，其生物特性表现在以下几个方面：

（1）细胞质基质对外界各种因素的影响，能产生各种不同的反应，具有应激性。

（2）细胞质基质是物质反应的场所。细胞内的一些生化反应主要在细胞内外环境或主要细胞器的接触界面进行。同时，也在整个细胞质内进行。

（3）细胞生长过程中，细胞质基质由于同化作用而使体积逐渐增加，达到一定程度时就要进行分裂。

（4）细胞质基质本身还具有外部运动和内部运动的特性。如表皮细胞在离体培养时，能伸出伪足和改变形态。

三、细胞质基质的功能

细胞质基质对细胞的生命活动有及其重要的作用,因而具有多方面的功能。

(一)细胞内进行水解、氧化和某些中间代谢活动的场所

人们了解最多的是许多中间代谢过程都在细胞质基质中进行,如糖酵解过程、磷酸戊糖途径、糖醛酸途径、糖原的合成与部分分解过程等等。蛋白质的合成与脂肪酸的合成也在细胞质基质中进行。尽管人们对这些代谢反应的具体生化步骤早已比较清楚,但对它们在细胞质基质中如何进行的细节,特别是反应的底物和产物如何定向转运的机制还了解得不多。近些年来所取得的最主要的进展是蛋白质在细胞质基质中的转运机制的研究,证明了N一端含有某种信号序列的蛋白质合成起始后很快就转移到内质网上继续进行蛋白质的合成,其他蛋白质的合成均在细胞质基质中完成,并根据蛋白自身携带的信号,分别转运到线粒体、微体以及细胞核中,其余的蛋白则驻留在细胞质基质中构成本身的结构成分。

(二)细胞质基质另一方面的功能是与细胞质骨架相关的

细胞质骨架作为细胞质基质的主要结构成分,不仅与细胞的形态、细胞的运动和细胞内的物质运输及能量传递有关,而且也作为细胞质基质这一结构体系的组织者,为细胞质基质中的其他成分和细胞器捉供锚定位点。

(三)除此之外,细胞质基质在蛋白质的修饰、蛋白质选择性的降解等方面也起了重要作用

1. 蛋白质的修饰

目前发现有100余种蛋白质的侧链修饰,绝大多数的修饰都是由专一的酶作用于蛋白质侧链的特定的位点上。侧链修饰对细胞的生命活动是十分重要的,但很多修饰的生物学意义至今尚不清楚。

2. 控制蛋白质的寿命

细胞中的蛋白质处于不断地降解与更新的过程中。细胞质基质中的蛋白质大部分寿命长,其生物活性可维持几天。但也有一些寿命很短,合成后几分钟就降解了,其中包括在某代谢途径中,催化限速步骤反应的酶。这样,只要通过改变它们的合成速度,就可以达到控制其浓度,从而达到调节代谢途径或细胞的生长与分裂的目的。

在蛋白质分子的氨基酸序列中,除了有决定蛋白质在细胞内定位的信号和与修饰作用有关的信号外,还有决定蛋白质寿命的信号。

3. 降解变性和错误折叠的蛋白质

细胞质基质中的变性蛋白、错误折叠的蛋白或含有被氧化或其他非正常修饰氨基酸的蛋白,不管其N一端氨基酸残基是稳定的还是不稳定的,也常常很快被清除。推测这种蛋白质降解作用可能涉及对畸形蛋白质所暴露出来的氨基酸疏水基团的识别,并由此启动了对蛋白质N一端的第一氨基酸残基的作用,其结果形成了N一端的不稳定的氨基酸

残基，随后也同样被依赖于泛素的蛋白质降解途径将这些蛋白质彻底水解。在细胞质基质中正在合成的蛋白质的构象与错误折叠的蛋白质有很多类似之处，如加入蛋白质合成抑制剂，则停留在蛋白合成不同阶段的大小不等的多肽链很快被降解，说明蛋白质合成的复合物对延伸中的。肽链有暂时的保护作用，帮助变性或错误折叠的蛋白质重新折叠形成正确的分子构象.

第二节　细胞内物质代谢的结构基础

一、内　质　网

20 世纪初，在光学显微镜下看到某些腺细胞内含有可被碱性染料着色的区域，其形态和数量与腺细胞的分泌相关，称为内质(ergastoplasm)。1945 年，Porter 等人在组织培养细胞中初次观察到细胞质的内质部分有瞬状结构，建议叫做内质网(endoplasmic reticulum，ER)。体积约占细胞总体积的 10%以上。在不同类型的细胞中，内质网的数量、类型与形态差异很大，同一细胞的不同发育阶段甚至在不同的生理状态下，内质网的结构与功能也发生明显的变化。在细胞周期的各个阶段，内质网的变化是极其复杂的(图 4—2)。细胞分裂时内质网要经历解体与重建的过程。由于内质网的存在，大大增加了细胞内膜的表面积，为多种酶特别是多酶体系提供了大面积的结合位点。同时内质网形成的完整的封闭体系将内质网上合成的物质与细胞质基质中合成的物质分隔开来，更有利于它们的加工和输送。内质网是细胞内除核酸外的一系列重要的生物大分子如蛋白质、脂类和糖类合成的基地，其合成上述物质的种类与细胞质基质中合成的物质有明显的不同。原核细胞内没有内质网，由细胞质膜代行某些类似的职能。

内质网的发现要比线粒体和高尔基体等细胞器晚得多。随着超薄切片和固定技术的改进，证实内质网是由膜围绕的囊泡组成，虽然以后发现的内质网不仅仅存在于细胞的内质部位，但仍习惯延用此名称内质网。生物化学家曾从细胞质中分离出大量称为微粒体(microsome)的结梅毒，实际上这是在细胞匀浆和超速离心过程中，由破碎的内质网形成的近似球形的囊泡结构，它包含内质网膜与核糖体两种基本组分。虽然这是形态上的人工产物，但在生化研究中，常常把微粒体与内质网等同看待。在体外实验中，微粒体仍具有蛋白质合成，蛋白质的糖基化和脂类合成等内质网的基本功能。

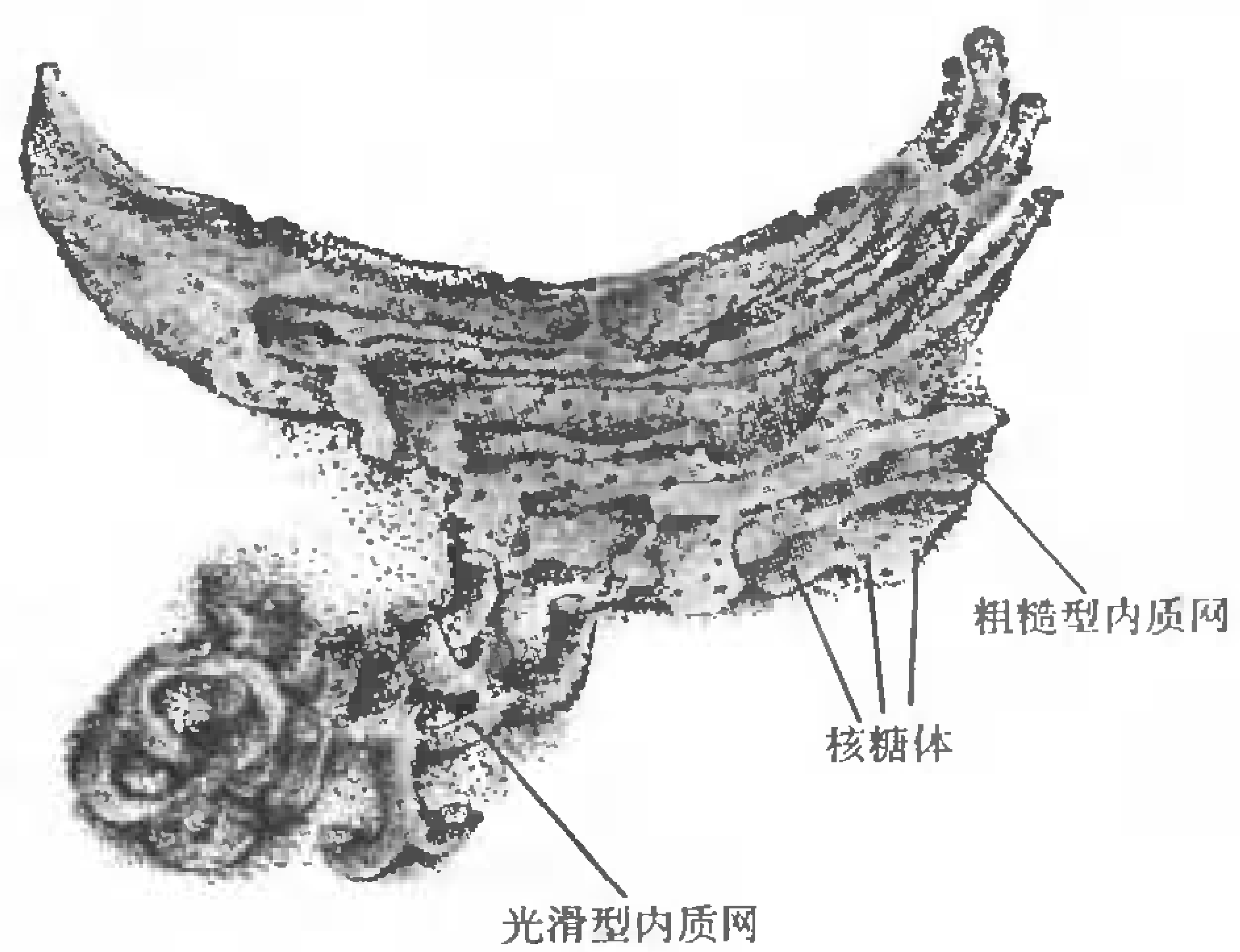


图 4—2　内质网

（一）内质网的形态结构与类型

根据结构与功能不同，可将内质网分为糙面内质网和光面内质网两种类型。膜表面附有核糖体的叫糙面内质网(rough endoplasmic reticulum，RER)，膜表面无核糖体附着的叫光面内质网(smooth endoplasamic reticulum，AER)。

1. 糙面内质网

糙面内质网又称颗粒内质网(granular endoplasamic reticulum，GER)，由于表面粗糙而得名。糙面内质网多为扁囊结构，少数为管状和泡状，附着的核糖体随细胞功能状态的变化而变化。在分泌功能旺盛的细胞中，如神经细胞中的尼氏体，核糖体常以多聚体的形式存在，而且嗜碱性颗粒，称为嗜碱质。糙面内质网的分布很广泛，几乎遍及所有的细胞，在分泌蛋白合成功能较旺盛的细胞中，如胰腺细胞中内质网占整个细胞体积的 3/4，其中大部分为糙面内质网。而在未分化或分化低的细胞，糙面内质网很不发达。

糙面内质网的内容物一般为较稀薄的、均质的蛋白质，电子密度也较底。其性状因生理和病理状况而有所不同，如当水进入内质网，形成肿胀时，内容物的电子密度降低而透亮。但在某种情况下(蛋白质合成中)，糙面内质网的内容物在囊泡中浓缩，使蛋白质形成中等或高致密度颗粒、小体和结晶。

2. 光面内质网

光面内质网又称无粒内质网(agranular endoplasamic reticulum，AER)，因膜表面无核糖体附着而光滑。常常由分支小管、或泡形的细网，很少扩大形成小泡或扁囊。光面内质网所占的区域通常较小，它往往作为出芽的位点，用密度梯度离心技术处理肝细胞. 可将光面内质网和糙面内质网分离出来，发现糙面内质网上有 20 余种与光面内质网上不同的蛋白质。既然内质网是一个连续的整体结构，因此，在内质网膜上可能有某些特殊的装置，将光面内质网与糙面内质网的部位分隔开来，并维持其形态。

超微结构研究表明，向内折叠的细胞质膜有时与内质网相连接，甚至有管道相通原核细胞的细胞质膜内侧有时附着大量核糖体，因而一些人认为在细胞进化过程中，内质网可能由细胞质膜进一步演化而来。内质网膜常与外层核膜连接，内质网的腔与核相沟通，而且外核膜有时也附着大量的核糖体，这种结构上的联系不仅反映了核一质的物质交换，同时也提出了内质网与核膜在发生上的同源关系。光面内质网与高尔基体在结构、功能与发生上的关系更为密切(图 4—3)。此外，在合成旺盛的细胞内，糙面内质网总是与线粒体紧密相依，因为线粒体是内质网执行功能时所需能量的直接“供应站”。在间期细胞中内质网的分布常常与微管的走向一致，且总是沿微管向细胞周缘延伸。已发现一种微管动力蛋白一驱动蛋白与内质网结合，推溯内质网一端固定在核膜上，另一端在驱动蛋白的牵引下沿微管形成复杂的网状结构。

（二）内质网的功能

内质网是一个复杂的网状系统，以本身的管网结构将细胞质分隔成许多小区，使细胞内一些物质代谢能在特定的环境中进行。而且由于自身的形态结构在有限的空间增大了

膜的表面积，据估计 1ml 肝细胞的内质网膜展开大约有 $11m^2$。这有利于酶的分布和各种反应高效地进行。但两种内质网在功能上是有区别的。

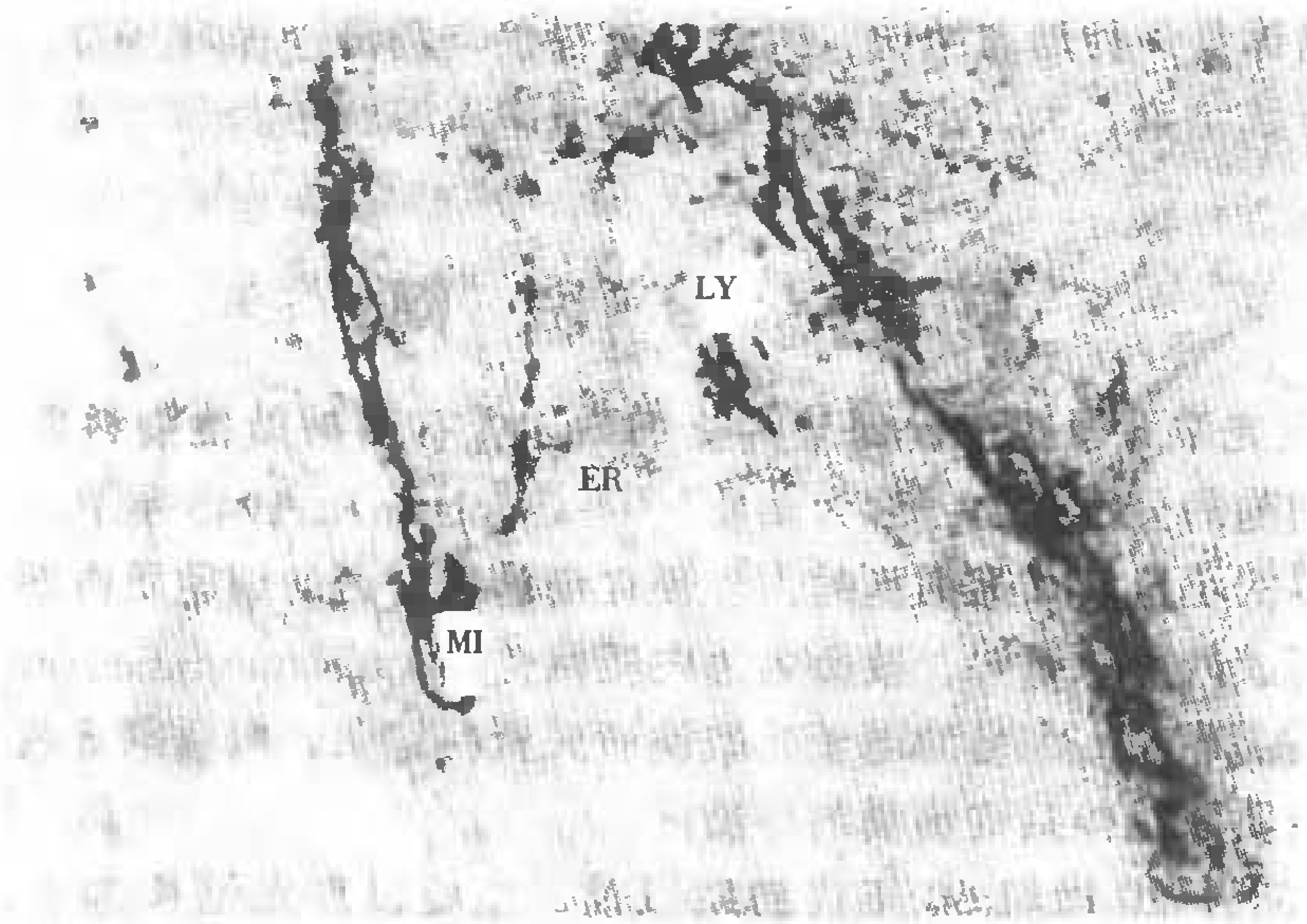


图 4—3 细胞中内质网的电镜图
ER 内质网；MI 线粒体；LY 溶酶体

1. 糙面内质网的功能

(1)蛋白质的合成 糙面内质网最主要的功能是合成外输性蛋白质。有些蛋白质开始合成不久便转至内质网上，继续进行蛋白质合成。在糙面内质网上，多肽链一边延伸一边穿过内质网膜进入内质网腔隙中，这些蛋白主要包括：

1)向细胞外分泌的蛋白质 向细胞外分泌的蛋白，如酶、抗体、激素和胞外基质的成分等。这类蛋白质常以分泌泡的形式，通过细胞的外排作用输送到细胞外。显然，分泌蛋白质一边合成一边进入内质网腔中，这是完成其分泌途径的关键的一步。

1975 年，G. Blbel 和 D. Sabatini 等根据进一步实验依据，提出了信号假说(signal hypothesis)。即分泌性蛋白 N 端序列作为信号肽(signal sequence)，指导分泌性蛋白到内质网膜上合成，信号识别颗粒(singnal recognition particle，SRP)和内质网膜上的信号识别颗粒的受体(又称停泊蛋白 docking protein，DP)等因子协助完成这一过程。经过十多年的深入研究，信号假说已得到普遍的承认。信号假说的主要内容包括：当信号肽与游离的核糖体相遇时，信号识别颗粒识别信号肽，并与核糖体结合形成 SRP 信号肽核糖体复合物，并将此复合物引向内质网上的信号识别颗粒受体。当信号识别颗粒受体与信号识别颗粒结合后，核糖体以大亚基的的一个侧链附着在内质网上，使信号识别颗粒受体聚集形成膜通道，使信号肽和随之产生的多肽链通过孔道，进入内质网内，在内质网内切断信号肽。而新生的多肽链在内质网内延伸，多肽链合成后，核糖体离开内质网表面，信号识别颗粒脱离了信号肽和核糖体，返回细胞质基质中重复使用，肽链又开始延伸。在某种信

号肽蛋白的帮助下，信号肽穿入内质网膜并引导肽链进入内质网腔中，这是一个依赖于ATP的过程。与此同时，腔面上的信号肽酶切除信号肽。肽链继续延伸直至完成整个多肽链的合成。

尽管信号假说已经牢固地确立，且得到了基因重组和体外蛋白质合成的实验结果的支持，但还需要更多的实验来说明这一过程的许多细节。

2）膜蛋白 细胞质膜上的膜蛋白及内质网、高尔基体和溶酶体膜上的膜蛋白，所有的膜蛋白都是在内质网上合成时就已确定其功能，并在以后的转运过程中，其拓扑学特性始终保持不变。

3）需要与其他细胞组分严格隔离的蛋白质 如溶酶体中的蛋白质及内质网和高尔基体中固定的蛋白质，又如溶酶体中的酸性水解酶类、分泌到细胞外的水解酶类及其他有重要生物活性的蛋白。在合成后进入内质网中，不仅便于与其他细胞组分的进一步区分，而且也有利于对它们的加工与活化。

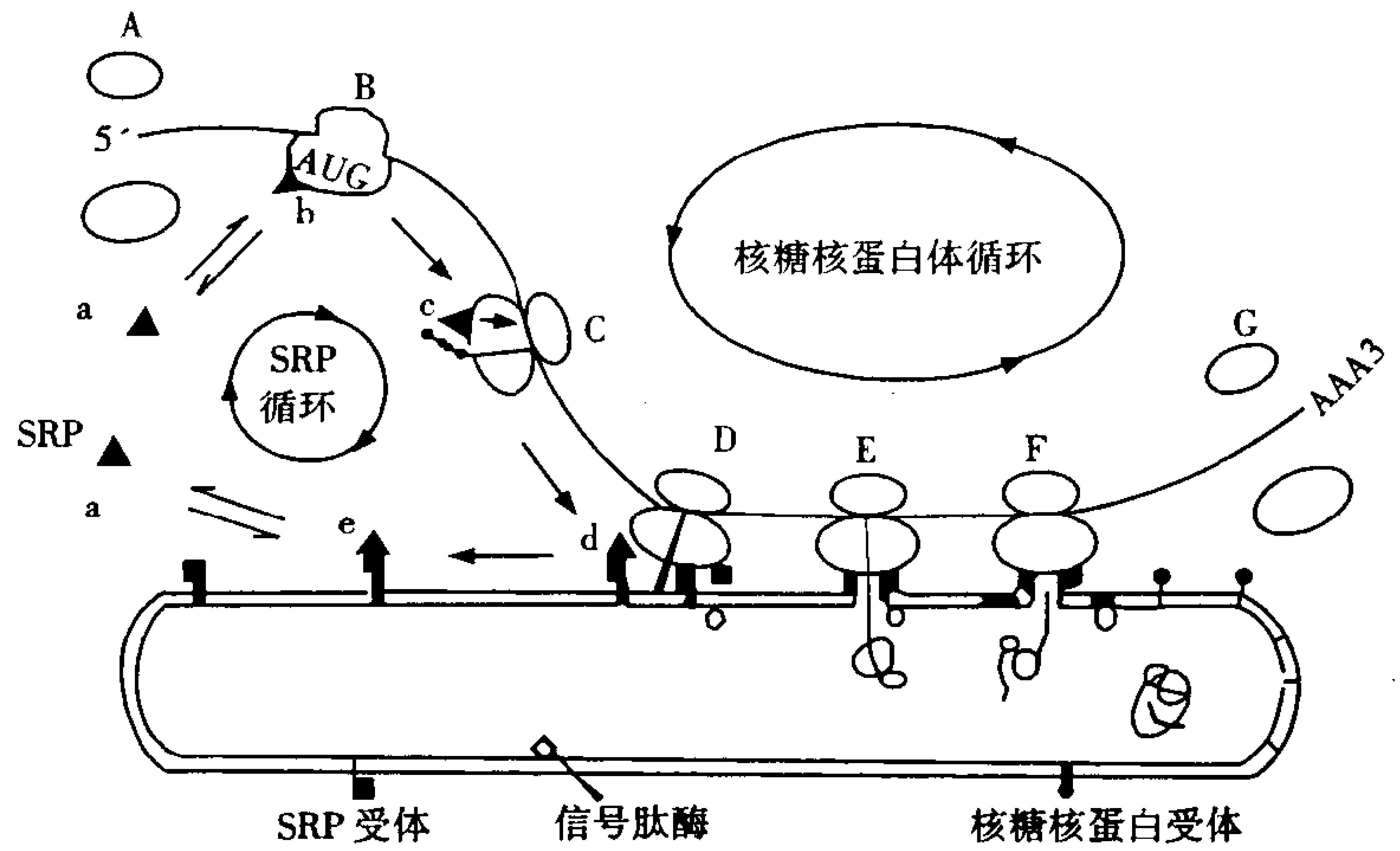


图 4－4 分泌蛋白在内质网上合成图解

（2）蛋白质的修饰加工 内质网合成的蛋白质常常需要进行多种修饰与加工，固着在内质网以及高尔基体中的一系列的酶有效地完成了这些复杂的修饰过程。同细胞质基质中由游离的核糖体合成的可溶性蛋白质相比较，在内质网上合成的蛋白大部分要进行糖基化，形成糖蛋白。内质网则为这些蛋白质准确地达到目的提供了必要的条件。糙面内质网腔中进行的糖基化，是由N－乙酰葡萄糖胺、甘露糖和葡萄糖组成的寡糖与蛋白质的天冬酰胺（Asn）残基侧链上的氨基基团连接。这种N－连接寡糖与蛋白质连接之前，先要与糙面内质网膜上的多萜醇分子连接而活化。当附着核糖体上合成的肽链中天冬酰胺的一进入内质网腔，活化的寡糖就在糖基转移酶的作用下，立即转移到天冬酰胺的残基上。糖基转移酶位于糙面内质网膜上，所以糖基化是在内质网膜的腔面进行的。

（3）蛋白质的折叠与组装 肽链的合成仅需要几十秒钟，而新合成的多肽在内质网中停留的时间往往长达几十分钟。不同的蛋白在内质网中停留的时间长短不一，这在很大程度上取决于这种蛋白正确地折叠所需的时间。有些多肽需要十步组装成寡聚体。不能

正确折叠的畸型肽链或未组装成寡聚体的蛋白质亚单位，不论在内质网膜上还是在内质网腔中，一般都不能进入高尔基体，而在内质附中很快被降解，它们半寿期约为 20～30 分钟，有些只有 5 分钟。目前对这种降解的机制了解不多。

蛋白质的折叠是通过分子伴侣(molecular chaperon)系统完成的。分子伴侣是一类在细胞内协助其他蛋白质多肽链进行正确折叠、组装、转运及降解的蛋白质分子，其中大部分成员属于热激蛋白(heat shock protein，hsp)家族。内质网腔中的热激蛋白家族的主要功能是防止未成熟的蛋白质的折叠，帮助蛋白质正确折叠。

(4)蛋白质的运输 由于糙面内质网主要合成的是外输性蛋白质，因此，这些蛋白质在糙面内质网合成、加工后，常以分泌泡的形式，进行运输。

2. 光面内质网的功能

(1)脂类的合成 在光面内质网上合成了构成细胞所需要的，包括磷脂和胆固醇在内的几乎全部的膜脂。以合成卵磷脂为例：所需要的 3 种酶是酰基转移酶、磷脂酸酶、胆碱磷酸转移酶，都在内质网膜上，其活性部位在朝向细胞质基质的一侧。合成磷脂的底物是脂肪酸、磷酸甘油和胆碱，来自于细胞质基质之中。3 种底物在 3 种酶的催化下，经过三步反应合成卵磷脂。反应的第一步是在酰基转移酶的作用下，将细胞质中的脂肪酸和磷酸甘油缩合成磷脂酸；第二步反应是在只是磷脂酸酶的作用下，将磷脂酸和磷酸甘油合成二脂酰甘油脂；最后在胆碱磷酸转移酶的作用下，将二脂酰甘油脂和二磷酸胞苷一胆碱合成卵磷脂。膜磷脂的其他成分，如磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰丝氨酸(PS)、磷脂酰肌醇(PI)等都是以这种方式合成的。

(2)糖原的代谢 长期以来，关于光面内质网与糖原代谢的关系一直有争论。已有的研究表明，参与糖原合成与分解的主要酶类，位于细胞质基质中，而不在光面内质网膜上。然而在光面内质网膜上发现有葡萄糖－6－磷酸酶的存在，该酶能将糖原在细胞质基质中降解产生的葡萄糖－6－磷酸分解为葡萄糖和磷酸，非磷酸化的葡萄糖比磷酸化的葡萄糖更容易通过脂质双层膜。上述情况表明，光面内质网膜上并不参与糖原的合成，而仅参与糖原的分解。但也有人认为，参与糖代谢的酶，原先可能存在于内质网中。有关光面内质网与糖代谢的关系，需深入研究。

(3)解毒作用 机体中的外源性和内源性毒物以及药物，均是通过肝解毒，肝的解毒作用主要由肝细胞的光面内质网来完成。光面内质网含有参与解毒的各种酶系，如细胞色素 P450、NADH－细胞色素 c 还原酶、NADH－细胞色素 b5 还原酶、NADPH－细胞色素 P450 还原酶等。如给动物服用大量的苯比妥，可引起肝细胞内的光面内质网增生，同时与解毒作用有关的酶含量也明显增加。对机体有害的物质，如药物和毒物等经氧化酶的作用，可被解毒或转化为易溶于水的物质而被排出体外。

(三)内质网的病理变化

内质网是比较敏感的细胞器，在各种因素如缺氧、辐射、毒物作用和感染等条件下，会产生病理变化。

肿胀是一种水样变性，主要是由水分和钠的流入，使内质网变成囊泡，囊泡还可相互融合而扩张成更大的囊池。如果水分进一步聚集，便可使内质网肿胀破裂。在病毒性肝

炎，如肝细胞发生水分丢失、出现脱水时，粗面内质网上的核糖体便会脱落，此时萎陷的内质网和其他细胞成分一起浓缩成团块，肝细胞呈走皱缩状。在细菌性感染和有毒药物进入体内之后，产生抗体的浆细胞和具有解毒作用的肝细胞的内质网会变得肥大，反映出机体的抗感染和解毒作用。在因基因突变造成的某些遗传病中，可观察到蛋白质、糖原和脂类在内质网腔内的累积。例如，a1-抗胰蛋白酶缺乏症病人的血清中缺乏 a1-抗胰蛋白酶，而在肝细胞的粗面内质网中却贮留着 a1-抗胰蛋白酶。a1-抗胰蛋白酶在内质网腔的累积是由于这种酶的分子结构上的异常改变所导致的。

此外，药物中毒或病毒感染可引起糙面内质网膜上的核糖体解聚；在某些疾病中，还可观察到脂类、蛋白质等在内质网腔中积累。

二、核　糖　体

核糖体几乎存在于一切细胞内，不论是原核细胞还是真核细胞，均含有大量的核糖体。即使最小最简单的细胞支原体，也至少含有数以百计的核糖体。线粒体和叶绿体中也含有核糖体。目前，仅发现在哺乳动物成熟的红细胞等极个别的高度分化的细胞内没有核糖体。因此可以说核糖体是细胞最基本的不可缺少的结构。

核糖体是合成蛋白质的细胞器，其惟一的功能是按照 mRNA 的指令由氨基酸合成多肽链。1953 年，Robinsin 和 Brown 用电镜观察植物细胞发现了这种颗粒结构。1955 年 Palade 在动物细胞中也观察到类似的结构。1958 年 Roberts 建议把这种颗粒结构命名为核糖核蛋白体(ribosome)，简称核蛋白体或核糖体。从核糖体发现至今近 40 年的时间，对核糖体的结构、成分与功能的研究，积累了丰富的材料，特别是近几年对 rRNA 的研究取得了重要的进展。精细的生物化学分析，分子生物学、免疫学及其与电子显微镜技术的配合是取得这些成果的重要实验基础。

核糖体是一种颗粒状的结构，没有被膜包裹，其直径为 25nm，主要成分是蛋白质与 RNA。核糖体 RNA 称为 rRNA，蛋白质称 r 蛋白质，蛋白质含量约占 40%，RNA 约占 60%。蛋白质分子主要分布在核糖体的表面，而 rRNA 则位于内部，二者靠非共价键结合在一起。核糖体常常分布在细胞蛋白质合成旺盛的区域，其数量与蛋白质合成程度有关。处在指数生长期的细菌中，每个细胞内大约有数以万计的核糖体，其含量可达细胞干重的 40%。

在真核细胞中很多核糖体附着在内质网的膜表面，称为附着核糖体，它与内质网形成复合细胞器，即糙面内质网。在原核细胞的质膜内侧也常有附着核糖体。还有一些核糖体不附着在膜上，呈游离状态，分布在细胞质基质内，称游离核糖体。附着在内质网膜上的核糖体与游离核糖体所合成的蛋白质种类不同，但核糖体的结构与化学组成是完全相同的。

(一)核糖体的基本类型与成分

生物有机体细胞内的核糖体由大小亚基组成。两个亚单位在细胞内常常游离于细胞质基质中，只有当小亚单位与 mRNA 结合后，大亚单位才与小亚单位结合形成完整的核

糖体。肽链合成终止后，大小亚单位解离，又游离存在于细胞质基质中。

根据核糖体的来源和沉降系数不同，可将核糖体分成 3 种类型：原核细胞核糖体、真核细胞质核糖体和真核细胞器核糖体。原核细胞核糖体的沉降系数为 70S：小亚基为 30S，由 16SrRNA 和 21 种蛋白质组成；大亚基为 50S，由 23SrRNA、5SrRNA 和 31 种蛋白质组成。真核细胞质核糖体的沉降系数为 80S：小亚基为 40S，由 18SrRNA 和 33 种蛋白质组成；大亚基为 60S，由 28SrRNA、5.8SrRNA 和 5SrRNA 及 49 种蛋白质组成。真核细胞器核糖体主要存在于线粒体中，其沉降系数因物种不同而异（表 4—1）。

表 4—1　各类生物体内核糖体的成分的比较

来　源	单体	大亚基	小亚基
原核细胞核糖体	70S	50S（23SrRNA 和 5SrRNA）	30S（16SrRNA）
真核细胞核糖体	80S	60S（28SrRNA、5.8SrRNA 和 5SrRNA）	40S（18SrRNA）
线粒体核糖体（哺乳动物）*	55S	35S（21SrRNA 和 3SrRNA）	25S（12SrRNA）

* 因物种不同而异。

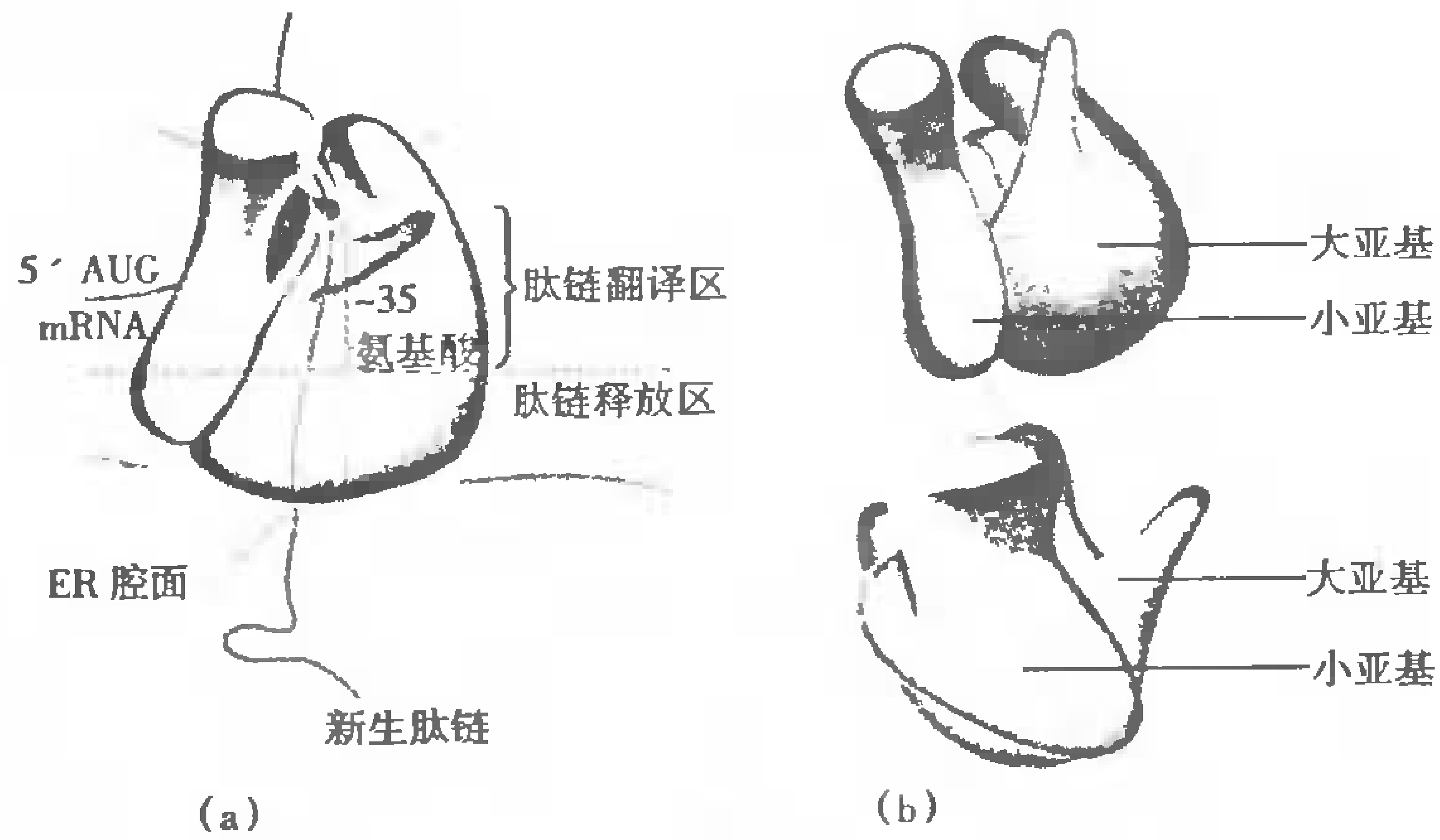


图 4—5　根据负染色图像绘制的核糖体立体结构图

(a)核糖体与蛋白质合成示意图；(b)不同侧面的核糖体

(二)核糖体的形态结构

电镜下，核糖体呈颗粒状，图 4—5 显示了根据电镜下所观察的负染色样品的结果所绘制的核糖体立体结构模型。有关核糖体蛋白在结构上的相互关系，以及 rRNA 与核糖体的空间结构之间的相互作用极为复杂。

为了进一步研究核糖体蛋白在结构上的相互关系，常使用双功能的交联剂（difunctionalcross—linkingagent），利用交联剂分子中两个活泼的基团分别与蛋白质中某些基团共价结合，结果像订书钉一样，把核糖体中相邻的蛋白质分子共价结合在一起，再经双向电泳分离后，可测出核糖体蛋白之间的空间关系。

H. G. Wittman 纯化了 E. coli 核糖体中的 52 种蛋白质并测出其一级结构，发现除两种蛋白 L7 和 L12 具有相同的氨基酸序列外，几乎所有蛋白的一级结构都有很大不同，因而在免疫学上也几乎没有同源性。进而将纯化 E. coli 的各种核糖体蛋白制成抗体，发现从不同原核生物中分离的核糖体蛋白质之间有很高的同源性，序列分析也证实了这一点，说明在不同的细胞中，核糖体可能来源于一个共同的祖先，并在进化上是非常保守的，甚至在 E. coli 与植物叶绿体中的 r 蛋白也有很高的同源性。同样，在不同的真核生物中，核糖体蛋白之间也普遍存在很高的同源性，甚至在 E. coli 与大鼠的某些核糖体蛋白也显示出很强的免疫交叉反应。上述工作为进一步分析某一种核糖体蛋白的哪一结构域与另一种核糖体蛋白或与 rRNA 的结合打下了基础。最直观的方法是，电镜负染色与免疫标记技术结合起来，研究核糖体蛋白在核糖体的亚单位上的定位。抗体分子具有两个抗原的结合位点，将抗某一种核糖体蛋白的抗体加入纯化的核糖体亚单位中后，两个亚单位就会被同千个抗体分子在相同的部位上交联在一起，与未加抗体的核糖体亚单位的电镜图片进行比较，便可知道抗原决定簇，即该种核糖体蛋白在亚单位上的位置。目前已了解 E. coli 核糖体的几乎全部 L 蛋白的分布及其相互关系。

rRNA 与核糖体蛋白之间的结构关系，可用多种技术来研究。如根据与蛋白结合的 rRNA 的某一区域往往更能耐受核酸酶的水解，可用 RNA 酶温和地水解核糖体，经分离后，分析被保护的核苷酸序列及与之相结合的蛋白质成分。此外还可用交联剂将结合在 rRNA 上的蛋白与结合位点处的 rRNA 碱基共价交联后，进一步做序列分析。

核糖体上有 4 个活性部位：①A 位，又称受位，氨酰基－tRNA 的结合位点－氨酰基位点；②P 位，又称供位，肽酰－tRNA 移交肽链后，tRNA 释放的部位；③）肽基转移酶位，肽链合成过程中催化氨基酸之间形成肽键的酶的活性部位；④GTP 酶位，可水解 GTP，为催化氨酰基－tRNA 由 A 位移到点 P 位提供能量的酶活性部位。

（三）核糖体的功能

核糖体是蛋白质合成的重要场所。核糖体上具有一系列与蛋白质合成有关的结合位点与催化位点，此外对与蛋白质合成有关的其他起始因子、延伸因子和终止因子的结合位点位于核糖体的哪个亚单位上及其确切位点，近年来已有比较多的了解。

目前认为，大、小亚基在蛋白质合成中分工协作，各自执行其特定的功能。小亚基的功能是掌握遗传信息：①与 mRNA 结合；②提供一部分 tRNA 的结合部位，即 A 位的一部分；③当 tRNA 释放的部位，即 P 位。大亚基的功能是合成多肽链：①提供一部分 tRNA 的结合部位；②提供肽基转移酶，催化肽链；③提供能量；④提供生长肽链的释放通道（中央管）。

核糖体是蛋白质合成的机器，但核糖体在细胞内并不是单个独立地执行功能，而是由多个甚至几十个核糖体串连在一条 mRNA 分子上高效地进行肽链的合成。这种具有特殊功能和形态结构的核糖体与 mRNA 的聚合体称为多聚核糖体（polyribosome 或 polysome）。在细胞的切片中，不论是附着在内质网上的核糖体还是游离核糖体，经常可以看到它们串联排列成簇状、环状、串珠状，甚至雪花状等等。每种多聚核糖体所包含的核糖体的含量是由 mRNA 长度来决定的，也就是说 mRNA 越长，合成的多肽分子量越大，核

糖体的数目也越多。有人发现网织红细胞(degranulation)内合成血红蛋白分子的多聚核糖体常常含有 5 个核糖体。根据血红蛋白的一条多肽链的大小(约 150 个氨基酸)可推算出其 mRNA 分子的长度约为 150nm。利用密度梯度离心技术与电镜负染色技术相结合,观察到网织红细胞内,多聚核糖体是由一条直径约 1～1.5nm 的 mRNA,串连 5 个(有时 6 个或 4 个)核糖体,相邻核糖体的中心间距为 30～35nm,多聚核糖体的总长约 150nm,这与前面的推论相符。

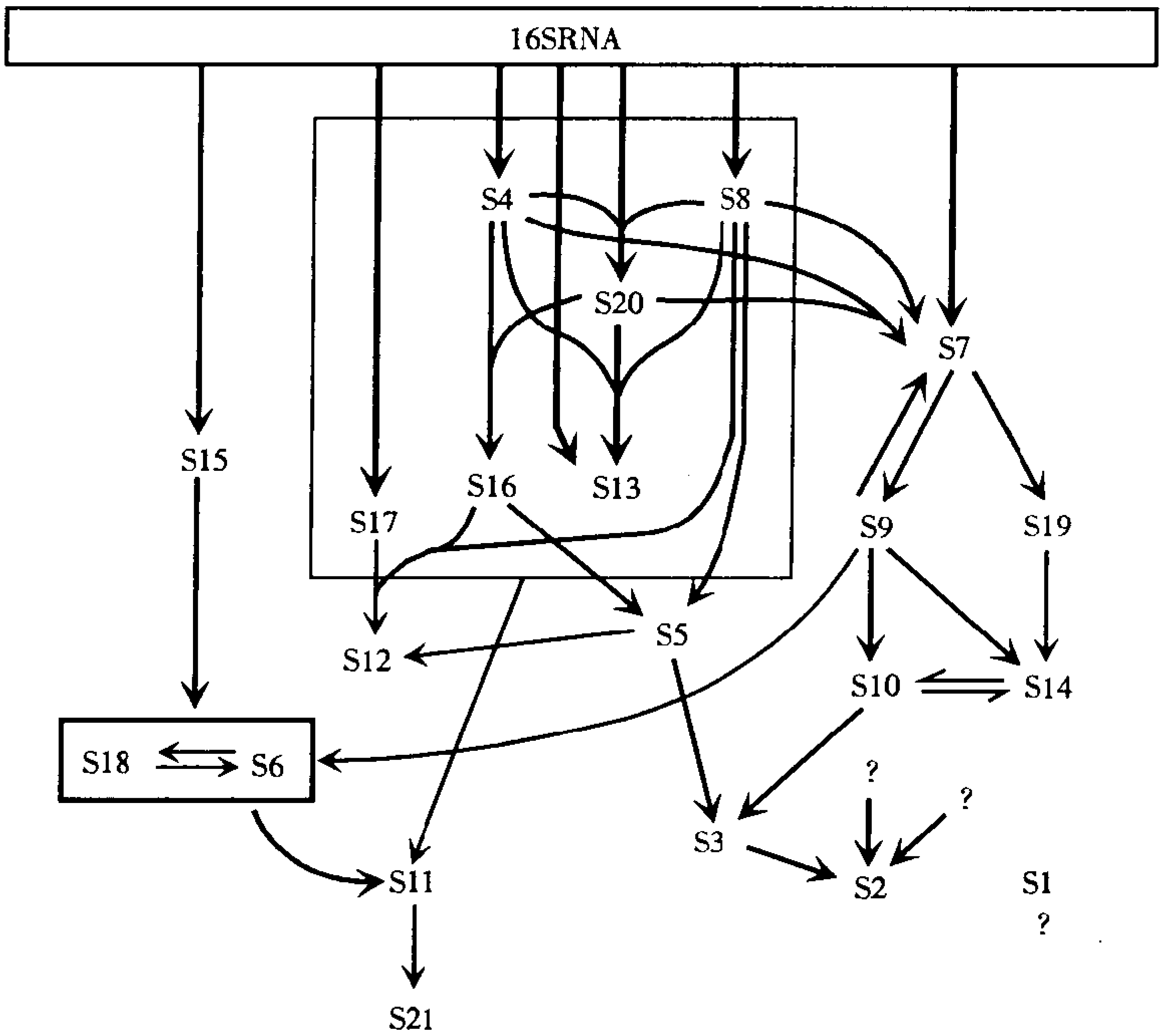


图 4—6 大肠杆菌核糖体小亚基中 rRNA 与 r 蛋白之间的关系示意图

合成一条完整的多肽链平均需要 20～60 秒,即使在这样短的时间里,当第一个核糖体结合到 mRNA 上起始蛋白质合成后,不久第二个核糖体便结合到 mRNA 上,相邻的核糖体间距 80 个核苷酸的距离。由于蛋白质的合成是以多聚核糖体的形式进行,这样细胞内各种多肽的合成,不论其分子量的大小或是 mRNA 的长短如何,单位时间内所合成的多肽分子数目都趋于相等,即在相同数量的 mRNA 的情况下,多聚核糖体可大大提高多肽合成速度,特别是对于分子量很大的多肽。多肽合成速度提高的倍数与结合在 mRNA 上的核糖体数目成正比。在原核细胞中,在 mRNA 合成的同时,核糖体就结合到 mRNA 上,即由 DNA 转录 mRNA,再由 mRNA 翻译成蛋白质是同时并几乎在同一部位进行,所分离的多聚核糖体常常与 DNA 聚集在一起。真核细胞中,多聚核糖体或附着在内质网上,或游离在细胞质基质中。一些证据表明游离的多聚核糖体结合在细胞骨架上。

蛋白质合成的过程是以核糖体为基地并被其催化完成的,肽链合成的主要环节与主要步骤如下:

1. 肽链合成的起始

在 mRNA 起始密码的上游有 3～9 个碱基可与核糖体小亚单位结合。同时进入细胞质的 tRNA 与特定的氨基酸结合形成氨酰基－tRNA 复合物。当氨酰基－tRNA 识别 mRNA 上的起始密码子后，大亚基也随之结合上去，肽链的合成由此开始。

2. 肽链的延伸

这一阶段，根据 mRNA 上的密码顺序由相应的氨酰基－tRNA 依次结合。同时核糖体 mRNA5′端向 3′端不断移位以推进翻译过程。延伸阶段需要数种蛋白质因子，称为延伸因子(elongation factor)。主要包括 3 个步骤：

(1)氨酰－tRNA 与延伸因子和 GTP 形成的复合物相结合；

(2)延伸因子将氨酰－tRNA 安置到 A 位点，由 mRNA 上的密码子决定氨酰－tRNA 的种类，到位后，结合的 GTP 水解，延伸因子连同结合在一起的 GDP 离开核糖体；

(3)肽链生成与移位，由肽酰转移酶催化形成二肽酰－tRNA，第一个氨酰－tRNA 放掉氨基酸并离开核糖体。整个核糖体向前移动一个密码子，第二个氨酰－tRNA 从 A 位转移到 P 位，A 位点空出。如此反复，使肽链不断地延伸。

3. 蛋白质合成的终止

当 A 位是 UAA、UGA、UAG 时，氨基酰－tRNA 通常不能结合到核糖体上，肽链合成到此终止。已合成的肽链就由核糖体释放出来。

关于蛋白质合成的细节及其与核糖体的关系，在生物化学课程中有详细介绍。

(四)核糖体的病理变化

核糖体作为蛋白质合成的重要场所，多聚核糖体的解聚(disaggregation)或糙面内质网的脱粒(degranulation)，均可视为蛋白质合成降低或休克的一个形态指标。如当豚鼠缺乏维生素 C 引起坏血病时，成纤维细胞中糙面内质网膜上的多核糖体解聚为单体，但不脱落下来，此时蛋白质合成减少。相反，在创伤愈合过程中的成纤维细胞，其糙面内质网膜上附着许多平行或螺旋状的多核糖体，表示蛋白质的合成有增强的趋势。动物四氯化碳中毒后，可引起肝细胞损害，可见糙面内质网膜上多核糖体解聚并脱粒，此时蛋白质的合成也降低。

三、高尔基体

高尔基体(Golgi)，又称高尔基器(Golgi apparatus)或高尔基复合体(Golgi complex)，在真核细胞内普遍存在的一种细胞器。1898 年，意大利医生 Camillo Golgi 用镀银法首次在猫的神经细胞中观察到了一种网状结构，命名为内网器(internalreticular apparatus)。后来在很多细胞中相继发现了类似的结构，为纪念高尔基，并将其命名为高尔基体。高尔基体从发现至今已有 90 多年的历史，其中一半以上的时间是进行关于它的形态甚至是它是否存在的争论。20 世纪 50 年代以后随着电子显微镜技术的应用和超薄切片技术的发展，才证实了高尔基体的存在。它不仅存在于动植物细胞中，而且还存在于原生动物和真菌细胞内。

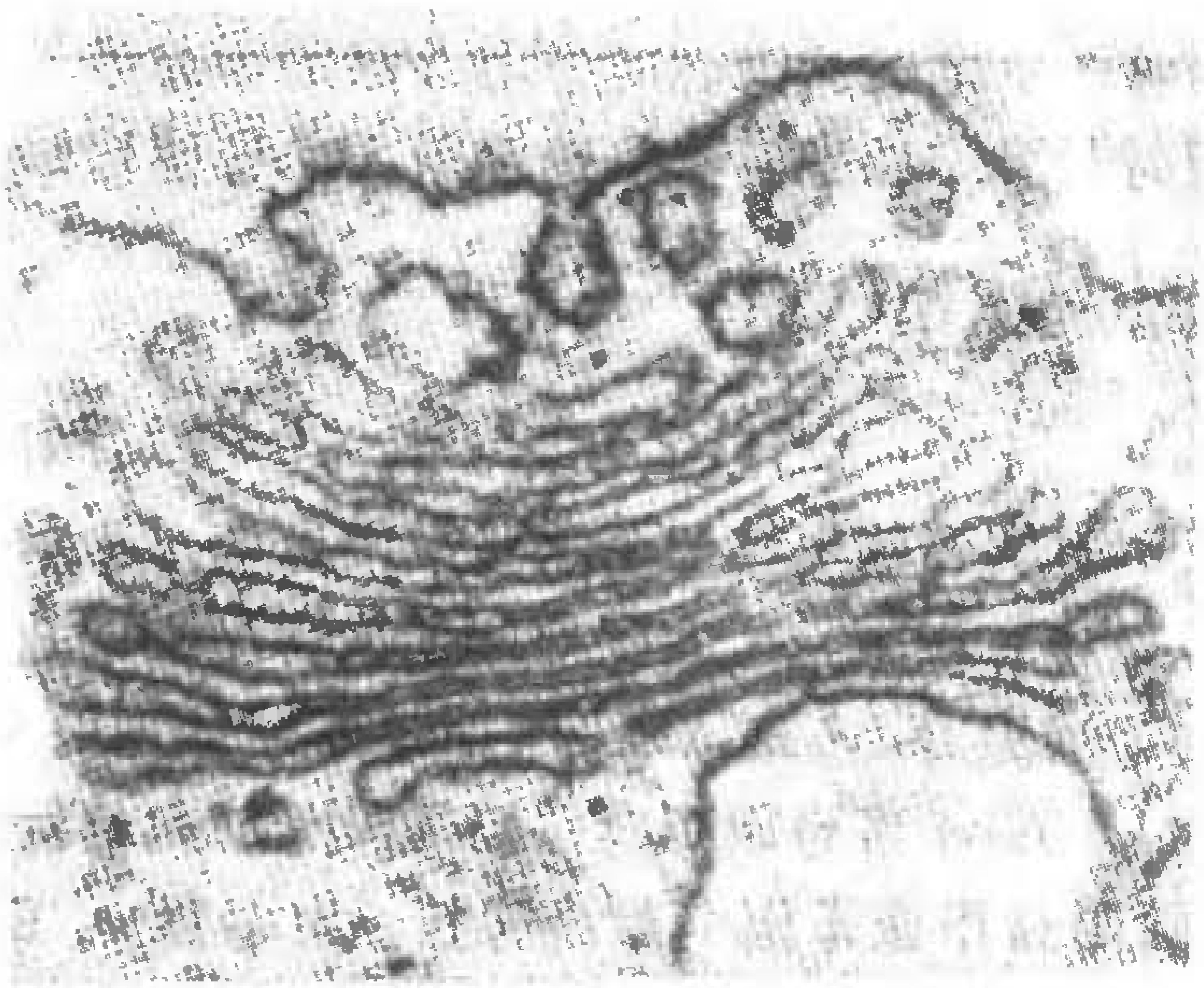


图 4-7 高尔基体电镜示意图

(一)高尔基体的形态结构

人们花费了半个世纪的时间才确认高尔基体的存在,这不仅是由于当时主要研究手段和光学显微镜的局限性,而且也反映了高尔基体的自身形态结构的复杂。高尔基体是由大小不一、形态多变的囊泡体系组成,在不同的细胞中,甚至细胞生长的不同阶段都有区别。有时不易辨认,而且更难分离与纯化,再加上一般动物细胞中数目较少,在含量丰富的肝细胞中也仅有 50 个左右的高尔基体。因此对高尔基体的结构与功能的研究一直是细胞生物学家面临的挑战性的难题之一。经过了较长时间的描述性工作以后,近些年来已开始对维持高尔基体的结构与行使其功能的分子机制进行了研究,但仍然无法彻底阐明高尔基体的结构与功能,但是却使我们对高尔基体这一难以捉摸的细胞器的认识提高到前所未有的高度。

近 10 年来,Rambourg 等借用超高压电镜技术观察不同厚度的切片,并从不同角度拍摄高尔基体的立体照片,对高尔基体的形态结构进行了比较与系统的三维结构的分析,结果显示高尔基体是一个复杂的、由许多功能不同的间隔所组成的完整体系,在结构和功能上表现出明显的极性。可将高尔基体分为三个部分组成,即顺面高尔基网(cis Golgi network,CGN)、中间高尔基网(medial Golgi network,MGN)和反面高尔基网(trans Golgi network,TGN),三部分相互联系,每一部分又可能划分出更精细的间隔。

1. 顺面高尔基网

位于高尔基体顺面最外侧的扁平膜囊,由于中间多孔而呈连续分支状的管网结构。CGN 膜厚度约 6nm,比高尔基体其他部位略薄,但与内质网膜厚度接近。

2. 中间高尔基体网

由多层扁平膜囊与管道组成,形成不同间隔,但扁平膜囊的囊腔是相互连通的,在功

能上是连续的、完整的膜囊体系。中间高尔基体网是高尔基体中最富特征性的一种结构。

3. 反面高尔基体网

位于反面的最外层，与顺面的扁平囊相连，另一侧伸入反面的细胞质中，形态呈管网状，并有囊袍与之相连。在不同的细胞中，形态结构有很大的区别，其细胞化学特征也有所差异，TGN 中的 pH 值可能比高尔基体其他部位低。

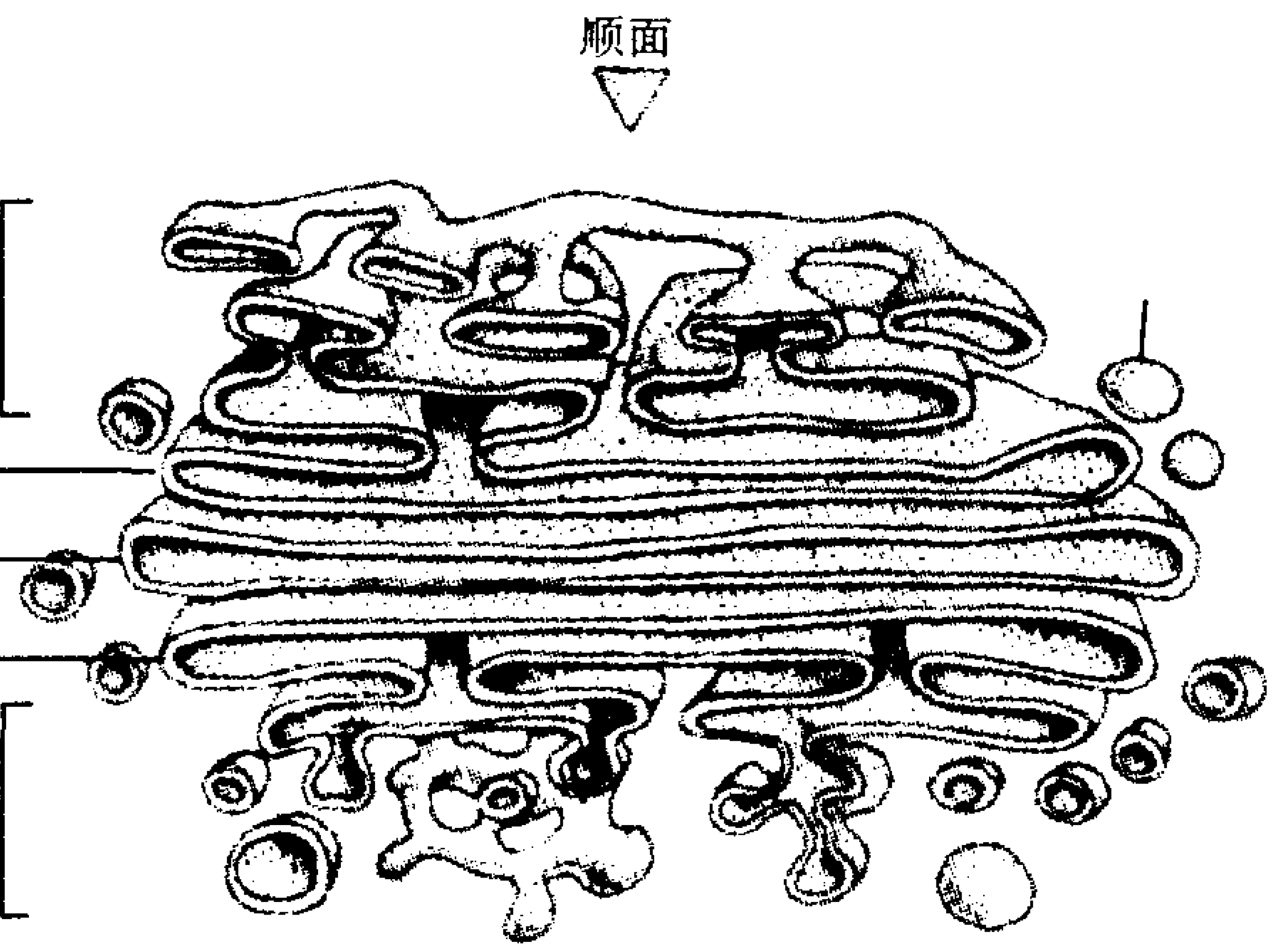


图 4—8　高尔基体立体结构示意图

(二)高尔基体的化学组成

蛋白质凝胶电泳分析结果显示，高尔基体与内质网含有某些共同的蛋白质，但高尔基体的蛋白含量低于内质网膜。高尔基体还含有多种酶类，糖基转移酶是高尔基体的特征性酶，它能将寡糖转移到蛋白质分子上形成糖蛋白(表 4—2)。大属肝细胞的高尔基体约含 60%的蛋白质和 40%的脂类。

表 4—2　动物细胞高尔基体中的各种酶

种　类	功　能
糖基转移酶(如唾液酸转移酶、糖蛋白 β-半乳糖基转移酶)	催化糖蛋白生物合成
磺基一糖基转移酶(如半乳糖脑苷脂磺基转移酶)	催化糖脂生物合成
酰基转移酶(如磷酸甘油磷脂酰转移酶)	催化磷脂合成
糖苷酶(如 α-甘露糖苷酶)	去除糖分子

(三)高尔基体的功能

高尔基体的主要功能是参与细胞的分泌活动。高尔基体的各种结构(顺面高尔基网、中间高尔基网、反面高尔基网)形成独立的生化区室，其中含有不同的酶类。顺面高尔基网的主要功能是分选由内质网合成的蛋白质和脂类，分选后，大部分进入中间高尔基网，小部分返回内质网。中间高尔基网主要执行加工、修饰功能。反面高尔基网对加工、修饰后的产物进行分选、浓缩和发送。

1. 蛋白的糖基化及修饰

溶酶体中的水解酶类、多数细胞质膜上的膜蛋白和分泌蛋白都是糖蛋白。而在细胞质基质和细胞核中绝大多数蛋白质都无糖基化修饰，仅有的例外是某些转录因子和核孔复合体上发现一些糖蛋白，结合在蛋白质上的糖基也比较简单。这就是说，糙面内质网上合成的大多数在内质网和高尔基体中发生糖基化。

真核细胞中寡糖链一般结合在肽链的 4 种氨基酸残基上，由此可分成两大类不同的糖基化修饰：一种是 N－连接（连接到天冬酰胺的酰胺氮原子上）；另一种是 O－连接（连接到丝氨酸、苏氨酸或在酪氨酸侧链的羟基上）。两种连接在成分与结构上有很大的不同，合成与加工的方式也完全不同（表 4－3）。

表 4－3　N－连接与 O－连接的比较

	N－连接	O－连接
合成方式	来自于同一个寡糖前体	一个个单糖加上去
合成部位	糙面内质网	糙面内质网或高尔基体
最终长度	至少 5 个糖残基	一般 1～4 个糖残基
第一个糖残基	N－乙酰葡萄糖胺	N－乙酰半乳糖胺，等
与之结合的氨基酸残基	天冬酰胺	丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸

在内质网中我们已提到 N－连接的糖基化发生在糙面内质网中。，是由 N－乙酰葡萄糖胺、甘露糖和葡萄糖组成的寡糖与蛋白质的天冬酰胺（Asn）残基侧链上的氨基基团连接。这种 N－连接寡糖与蛋白质连接之前，先要与糙面内质网膜上的多萜醇分子连接而活化。当附着核糖体上合成的肽链中天冬酰胺的一进入内质网腔，活化的寡糖就在糖基转移酶的作用下，立即转移到天冬酰胺的残基上（Asn－X－Ser 或 Asn－X－Thr，其中 X 是除 Pro 以外的任何氨基酸）。因此所有的 N－连接的寡糖链都有一个共同的前体，在粗面内质网内以及在通过高尔基体各间隔转移过程中寡糖链经过一系列酶的加工，切除和添加特定的单糖，最后形成成熟的糖蛋白。所有成熟的 N－连接的寡糖链都含有 2 个 N－乙酰葡萄糖胺和 3 个甘露糖残基。根据其结构特征又可分为高甘露糖 N－连接寡糖（highmannose N－linked oligosacchiride）和复杂的 N－连接寡糖（complex N－linked oligosacchiride），前者只含有 N－乙酰葡萄糖和甘露糖，后者除此之外还含有岩藻糖、半乳糖和唾液酸，二者可能分别存在于不同种类的糖蛋白中，也可能存在于同一条肽链的不同位点上。

O－连接的糖基化是在糙面内质网或高尔基体中进行的。随后由于不同的糖基转移酶催化每次加上一个单糖。同复杂的 N－连接的糖基化一样，最后一步是加上唾液酸残基，这一反应发生在高尔基体反面膜囊和 TGN 中，至此完成全部糖基的加工与修饰。多数的糖蛋白在 10 分钟内便可从高尔基体转送到目的地。

2. 蛋白质的分选

有实验证明，蛋白质在高尔基体中分选及其转运的信息仅存在于编码这个蛋白质的基因本身。流感病毒和水泡性口炎病毒可同时感染上皮细胞，这两种有囊膜病毒的囊膜

蛋白均在内质网上合成，然后经高尔基体转运到细胞质膜上。流感病毒的囊膜蛋白特异性地转运到上皮细胞游离端的细胞质膜上，而水泡性口炎病毒的囊膜蛋白则转运到基底面的细胞质膜上。将克隆的流感病毒囊膜蛋白的基因和水泡性口炎病毒囊膜蛋白的基因同时在上皮细胞中表达，结果显示，两种病毒囊膜蛋白的合成、转运途径及在细胞质膜上的分布与两种病毒同时感染细胞时，病毒囊膜蛋白在质膜上的分布相同。为了研究分选信号存在的部位，构建一个融合蛋白的 cDNA，它编码的流感病毒囊膜蛋白游离的细胞外肽段和水泡性口炎病毒囊膜蛋白的跨膜及胞质内肽段。在上皮细胞中表达的这种蛋白特异地分送到细胞游离端质膜上。相反，如构建的 cDNA 编码水泡性口炎病毒囊膜蛋白细胞外肽段和流感病毒囊膜蛋白跨膜肽段及胞质内肽段，则表达的融合蛋白分送到细胞基底面的质膜上，显然这两种蛋白的分选信号(sortingsignal)存在于细胞外肽段的结构域。

PIgR(polymeric immunoglobulin receptor，多聚免疫球蛋白受体)是一种膜蛋白，也是第一个发现其分选信号的蛋白。在正常情况下，PIgR 经高尔基体分类与包装后，首先转运到上皮细胞的基底面质膜，然后通过跨细胞转运的方式运送到细胞的游离端质膜。如果切除 PIgR 在细胞质基质侧结构域 C 端的全部 103 个氨基酸，或仅切除靠近脂膜的 47 个氨基酸残基，而保留其余的部分，则从高尔基体的 TGN 直接运送到细胞的游离端。如果仅保留靠近脂膜的 17 个氨基酸残基而切去 C 端的其余 86 个氨基酸残基，其转运过程与正常的 PIgR 相同。如果将这 17 个氨基酸残基移植到游离端的蛋白质上，则这种蛋白会转运到上皮细胞的基底面。用类似的方法显示了基底面细胞质膜上多种蛋白，其细胞质基质侧结构域中可能含有分选信号，它指导这些蛋白质从高尔基体的 TGN 转移到基底质膜上，然而这些蛋白的细胞质结构域并没有明显的同源性或具有相同的结构特征，而且除 P1gR 外均不能改变其他蛋白质的转运途径，因此目前还很难确定某种蛋白确切的分选信号。

关于高尔基体对各种蛋白自身所携带的分选信号的识别、分类、包装与运送的机制，目前还不清楚。至于高尔基体对蛋白转运的调控机制目前了解甚少。一些实验显示 G 蛋白(GTP binding regulatory protein)存在于高尔基体中，实验证实了 G 蛋白在高尔基体的囊泡转运中起调节作用。

在有极性的细胞中，基底面和游离面的细胞质膜，其结构与功能有很大的不同，这在很大程度上是由质膜上的蛋白质成分决定的。不同种类膜蛋白经高尔基体分类与包装，分选到细胞的顶端和基底部的质膜上。然而在肝细胞中，只有从 TGN 向细胞基底面质膜舱分选途径，而没有从 TGN 向游离端质膜的运送途径。实际上，后者仅存在于某些上皮细胞中心所有的上皮细胞都有跨细胞的转运过程，即很多游离端质膜蛋白首先从高尔基体的 TGN 转送到基底面质膜上，然后再以内吞方式通过跨细胞转运过程运送至游离端的质膜上。因此在质膜蛋白的转运过程中除了高尔基体外，基底面质膜也担负着膜蛋白的再次分选的任务。

3. 细胞内的膜泡运输

一般认为分泌性蛋白、多数细胞质膜的膜蛋白都是在糙面内质网上合成，经高尔基体的加工与分装通过膜泡运输的方式输送到细胞表面。同样细胞质外的大分子和颗粒性物质及细胞质膜的膜蛋白也会通过胞饮或吞噬作用，以膜泡运输的方式进入细胞内。铁蛋

白携带正电荷，它可与细胞质膜上带负电荷的糖蛋白或糖脂结合，用铁蛋白标记活细胞表面，经过一段时间追踪后，在电镜下发现标记的内吞物质进入高尔基体或溶酶体中，并可清楚地显示标记物由高尔基体的顺面膜囊到反面膜囊，到分泌泡的转移过程，这一结果提示高尔基体不论在向外运输的膜泡转移中，还是在内吞形成的膜泡转移中都起着重要的作用。伴随各种膜泡运输过程，细胞内形成复杂的"膜流"，高尔基体在"膜流"的调控中很可能起着重要的枢纽作用。由高尔基体产生的溶酶体也参与膜流过程，其作用更多的是更新膜蛋白与膜脂以及水解内吞的物质。

完成细胞内的膜泡运输至少需要 10 种以上的运输小泡，每种小泡表面都有特殊的标志以保证将运输的物质运至特定的部位。目前发现二类与之相关的有被小泡。一类是笼形蛋白有被的小泡。将受体介导的胞饮泡转移至内吞体（endosome），从高尔基体的 TGN 出芽携带溶酶体酶的转运小泡也属这一类有被小泡。但从糙面内质网至高尔基体或在高尔基体各膜囊之间的运输及进入分泌泡的包被小泡则属于另一类不含有笼形蛋白的有被小泡。

膜泡转移过程是十分复杂的，在酵母中至少发现 25 种以上与膜泡转移有关的基因。在哺乳动物细胞中分离的高尔基体膜囊在体外与胞质溶胶（cytosoi）和 ATP 一起温育可观察到非笼形蛋白有被的小泡从膜囊边缘出芽及转运现象，这一结果提示在体外重建高尔基体的非细胞转运体系的可能性。体外研究结果表明，囊泡出芽是主动的自我装配过程，所需要的成分在进化中非常保守。因为从酵母或植物细胞中提出的胞质溶胶同样可以启动动物细胞高尔基体的出芽过程。

（四）高尔基复合体的病理变化

高尔基复合体在各种病理条件下发生不同程度的变化。常见的病理性变化，有以下几种：

1. 增生和肿胀

在一些功能亢进或代偿性肥大的器官，细胞的高尔基复合体明显肥大。表现为高尔基体各种结构的数量增加，占据细胞质的大部分区域，常见于药物中毒。

2. 萎缩和解体

肝中毒时，高尔基复合体萎缩甚至消失。表现为高尔基体囊泡塌陷、数量减少或解体，常见于中毒和肿瘤细胞。

3. 内容物的改变

当某些中毒因素（如四氯化碳）引起脂肪肝时，肝细胞内充满大量的脂质体，高尔基体中所含有脂蛋白颗粒可以消失，而出现大量扩张或断裂的大囊泡。

第三节　线粒体与细胞的能量代谢

一切生物都需要依靠能量维持其生存。线粒体（mitochondrion）是真核细胞内的一种重要和独特的细胞器，它是细胞内的"动力站"。线粒体通过氧化磷酸化作用，进行能量转换，提供细胞进行各种生命活动所需要的能量。

1890 年，德国生物学家 Ahmann 首先在光学显微镜下观察到动物细胞内存在着一种颗粒状的结构，称作生命小体(bioblast)。1897 年 Benda 重复了以上实验，并将之命名为线粒体(mitochondrion)。1904 年 Meres 在植物细胞中也发现了线粒体从而确认线粒体是普遍存在于真核生物所有细胞中的一种重要细胞器。1900 年 Michaelis 用詹纳斯绿 B (Janus green B)对线粒体进行活体染色，证实了线粒体可进行氧化还原反应。1912 年 Kingsbury 第一个提出线粒体是细胞内氧化还原反应的场所。1913 年 Engelhardt 证明磷酸化和氧的消耗耦联在一起。1943～1950 年，Kennedy 和 Lehninger 进一步证明，柠檬酸循环、氧化磷酸化和脂肪酸氧化均发生在线粒体内。次年，Lehninger 又发现氧化磷酸化需要电子传递。近 20 年来，由于生化技术和电镜技术的不断改进和创新，使线粒体的结构与功能的研究有了很大的进展。不仅证明了三羧酸循环、氧化磷酸化反应是在线粒体的不同部位上进行的，而且还证明线粒体中存在着 DNA 基因组、核糖体以及与其转录和转译有关的组分。

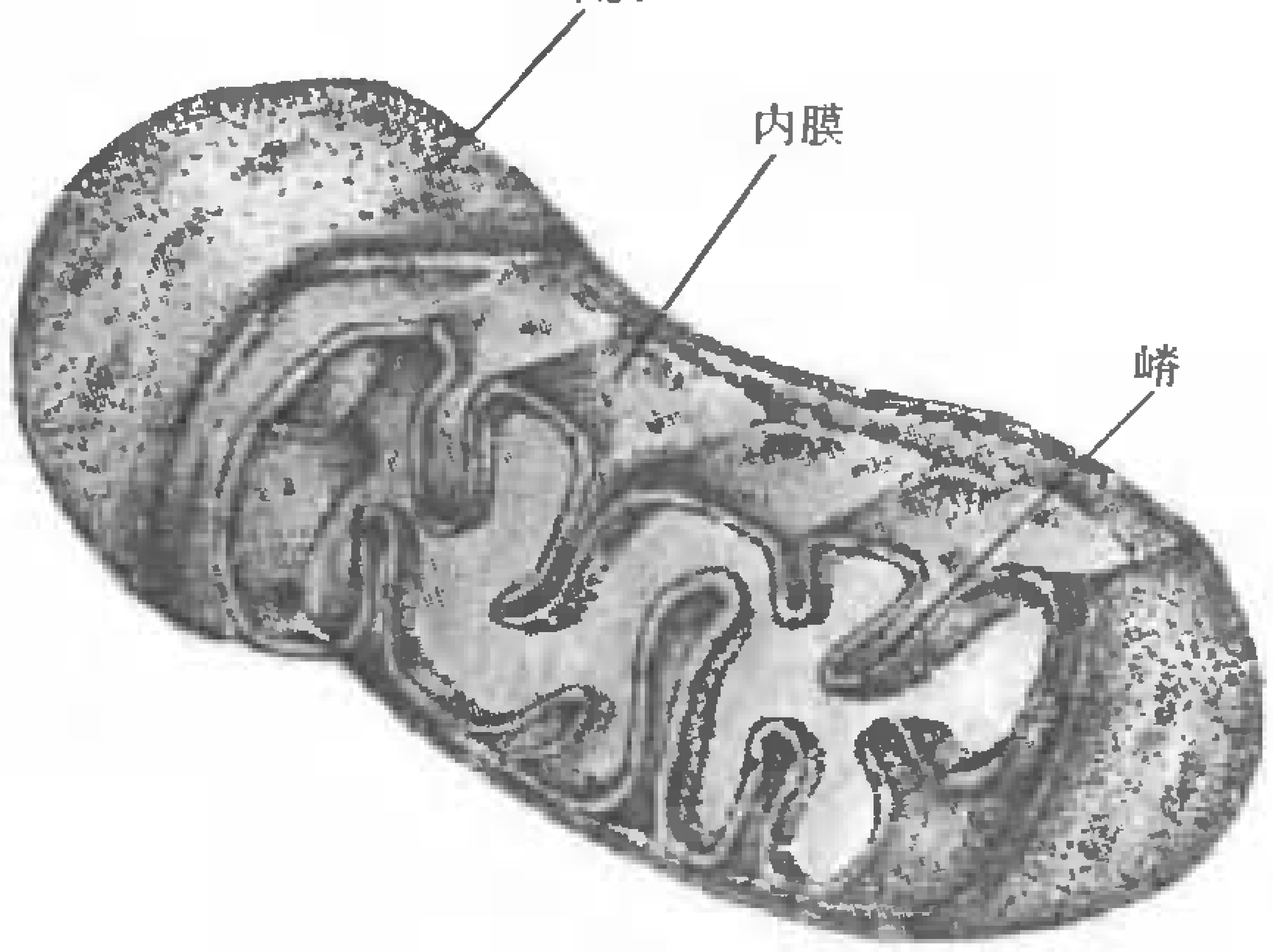


图 4—9 线粒体立体结构模型

一、线粒体的形态结构

(一)线粒体的形态、大小、数量与分布

1. 形状

不同类型或生理状态的细胞，线粒体的形态、大小、数目与排列分布常不同。可呈线状、环状、哑铃状、杆状或其它形状。在一定条件下线粒体的形状变化是可逆的。

2. 大小

线粒体是较大的细胞器。一般直径为 0.5～1.0μm 左右，长 1.5～3.0μm。线粒体的大小也因细胞种类和生理状况的不同而不一样。例如，大鼠肝细胞的线粒体可长达 5μm。在胰的外分泌细胞中可观察到巨大线粒体，其长达到 10～20μm。人的成纤维细胞线粒体可长达 40μm。线粒体的形状与大小并不是固定的，而是随着代谢条件的不同而改变，发生膨胀或收缩，这种膨胀或收缩可能为代谢的调节与控制提供了手段。

3. 数目

在不同类型细胞线粒体的数目内有很大的差别，可从零到几十万个。许多哺乳动物成熟的红细胞缺少线粒体，利什曼原虫中只有一个巨大的线粒体，海胆卵母细胞的多达30万个，巨大变形虫的可高达50万个。线粒体的数目还与细胞的生理功能及生理状况有关，在新陈代谢旺盛的细胞中线粒体多。如飞翔鸟类胸肌细胞线粒体的数目比不飞翔鸟类的多。运动员的肌细胞线粒体比不常运动的人的多。

4. 分布

线粒体在细胞内的分布一般是均匀的，但也有不少其他排列方式。根据细胞代谢的需要，线粒体可在细胞质中运动、变形和分裂增殖，往往在细胞功能旺盛的需能部位线粒体比较集中。例如，肠上皮细胞中的线粒体呈两极性分布，集中于顶部和基部。

（二）线粒体的超微结构

电镜下，线粒体是由两层单位膜套叠而成的封闭的囊状结构。内膜与外膜不相连，它们组成下线粒体的支架。在超薄切片上观察到的线粒体由外膜、内膜、膜间隙及基质4部分组成。

1. 外膜

外膜（outer membrane）是包围在线粒体最外面的一种单位膜，膜厚约5～7nm，光滑平整。用磷钨酸负染时，可观察到外膜上有排列整齐的筒状圆柱体，这是因为外膜含有多种转运蛋白，它们形成较大的水相通道跨越脂质双层，使外膜出现孔径为2～3nm的小孔。分子量为10kD以下的小分子物质均可通过小孔进入膜间隙。

2. 内膜

内膜（inner membrane）位于外膜内侧，把膜间隙与基质（内室）分开。膜厚约6～8nm，内膜具有很低的物质通透性，只有不带电荷的小分子才能通过，一些较大的分子则需由特异的运载系统才能通过内膜。

内膜常向内侧褶叠、延伸，形成嵴（cristae）。嵴使膜的表面积大大扩增，具有重要的功能意义。嵴的数目因不同的细胞类型或同一细胞的不同生理状态而不等。

用电镜负染色法观察分离的线粒体时，可见内膜和嵴的基面上有许多排列规则的带柄的球状小体，称为基本颗粒（elemetary particle），简称基粒。估计每个线粒体约有10^4～10^5个基粒。基粒由头、柄和基部组成。头部又称F_1，球形，直径9nm，其化学本质是可溶性ATP酶。柄部直径4nm，长4.5nm. 基部又称F_0，嵌入线粒体内膜。

3. 膜间隙

膜间隙（intermembrane space），又称外室，是外膜与内膜之间封闭的腔隙，宽约6～8nm，其中充满无定形液体，内含许多可溶性酶、底物和辅助因子。嵴的两层膜之间的空隙称为嵴内腔（（intracristalspace），与膜间隙相通，实际上是膜间隙的延伸。

4. 基质或称内室

基质（matrix），又称内室，为内膜和嵴包围的空间，内含蛋白质性质的胶状物质。基质呈均质状，具有一定的pH和渗透压。基质中有许多酶（如柠檬酸循环酶系）及一些有形成分，如环状DNA、RNA、核糖体及较大的致密颗粒。这些颗粒可能是含磷酸钙的沉积物，其作用是贮存钙离子，也可结合镁离子。

二、线粒体的化学组成

(一)线粒体一般化学成分

线粒体的化学成分主要是蛋白质和脂类。其中蛋白质占线粒体干重的65%～70%,多数分布于内膜与基质,可分为可溶性与不溶性两大类。可溶性蛋白质的含量及所占的比例,因细胞类型的不同各异。例如,肝细胞线粒体可溶性蛋白质占50%～70%,而在牛心肌线粒体中则只有15%左右。

线粒体的脂类主要成分是磷脂,其中含卵磷脂、磷脂酰乙醇胺、心磷脂和少量肌醇及胆固醇等。磷脂在内外膜上的组成不同,外膜上主要是卵磷脂,其次是磷脂酰乙醇胺,磷脂酰肌醇、胆固醇的含量较少。内膜主要含心磷脂,高达20%,比任何膜的都高,但胆固醇含量极低。这与内膜的高度疏水性有关。

(二)线粒体中酶的定位分布

线粒体是细胞中含酶最多的细胞器之一,约有120种酶,分布在各个结构组分中,其中37%是氧化还原酶,10%是合成酶,水解酶不到9%,标志酶约30种。线粒体各组成部分所含的酶是不同的。这与各部分的功能有关。线粒体中一些主要酶的分布见表4—4。

表4—4 线粒体主要酶的分布

部位	主要代表性酶
线粒体外膜	单胺氧化酶、NADH—细胞色素c还原酶、酰基辅酶A合成酶、磷酸甘油酰基转移酶
线粒体内膜	细胞色素氧化酶系、丙酮酸氧化酶系、ATP合成酶、NADH脱氢酶
线粒体膜间隙	腺苷酸激酶、核苷酸激酶、二磷酸激酶
线粒体基质	三羧酸循环酶系、核酸及蛋白质合成酶系

在这些酶中,有的可作为某一部位所特有的标志酶。如外膜的单胺氧化酶、膜间隙的腺苷酸激酶、内膜的细胞色素氧化酶系、基质中的三羧酸循环酶系。

三、线粒体的功能

线粒体的主要功能是进行氧化磷酸化,合成ATP,为细胞生命活动提供直接能量。细胞内物质代谢过程中,糖、脂肪、氨基酸类的最终分解氧化,都是在线粒体中完成的。分解氧化过程中脱下的氢经线粒体内膜上的电子传递链(呼吸链)最后传递给氧,生成水。在此过程中释放出的能量,通过ADP的磷酸化,生成含高能磷酸键的ATP,贮存于体内,供机体各种活动的需要。因此氧化磷酸化是细胞获得能量的主要途径。

(一)电子传递链(呼吸链)

电子传递链是由一系列能够可逆地接受电子或H^+的化学物质组成。利用胆酸盐溶

解、硫酸铵分级沉淀等方法，从线粒体内膜可分离出四种脂蛋白复合物，它们是电子传递链的组成部分。另外，还可分离出第五种复合物即 ATP 酶复合物。前四种复合物包埋在内膜里；ATP 合成酶的头部和柄部突出于内膜的基质侧，而其基部则与内膜相连接。

1. 复合物Ⅰ—NADH—CoQ 还原酶

复合物Ⅰ是电子传递链中最大、最复杂的脂质蛋白质复合体。由约 25 条多肽链组成，呈二聚体结构。含有一个黄素单核苷酸(FMN)和至少 6 个铁硫蛋白。其作用是催化 NADH 的 2 个电子传递至辅酶 Q，同时发生质子的定向转移。

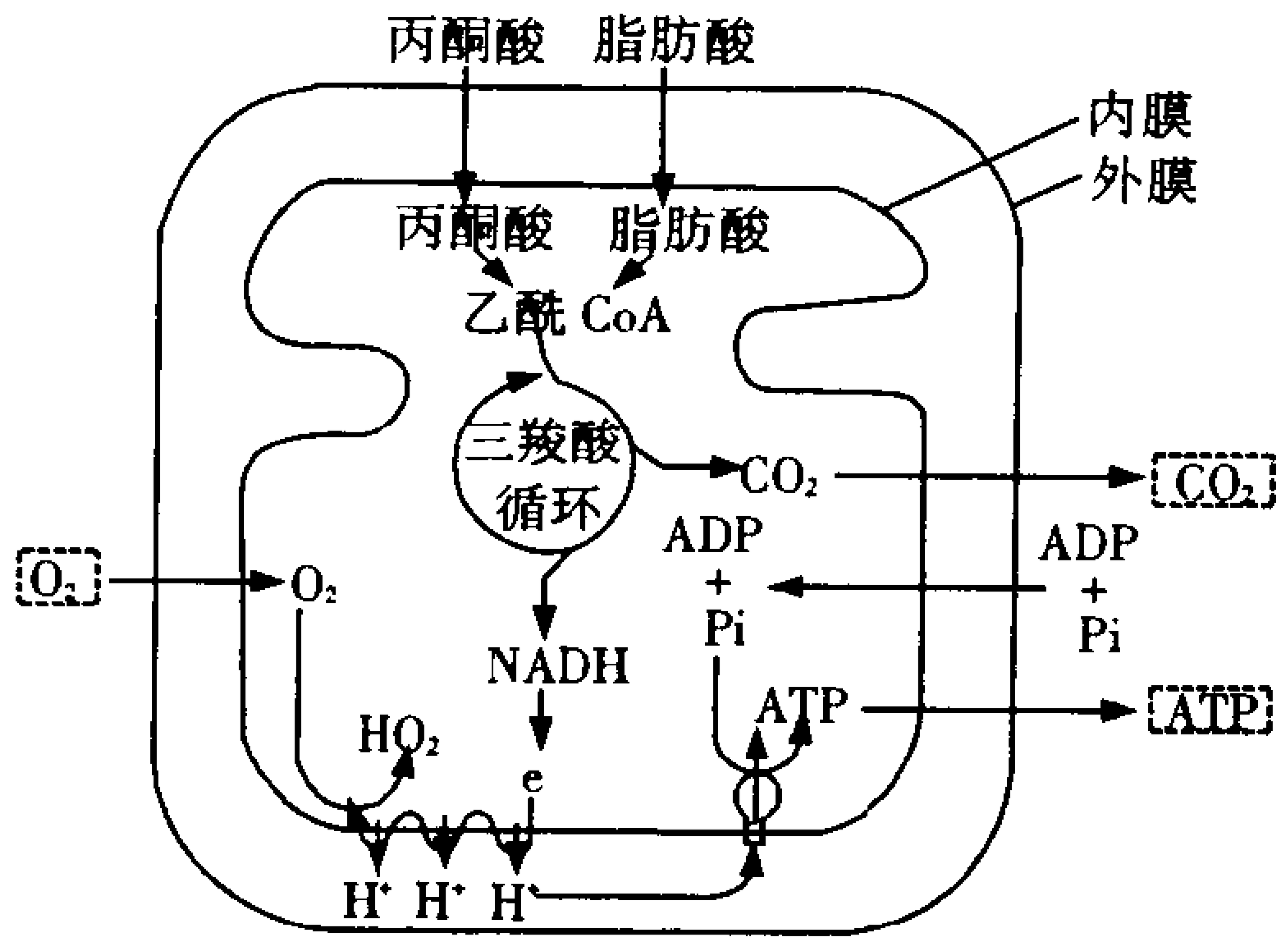


图 4—10 线粒体中主要代谢反简图

2. 复合物Ⅱ—琥珀酸—Q 还原酶

复合物Ⅱ由 4 条多肽链组成，总分子量为 140kD。它含有一个共价结合的黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、2 个铁硫蛋白和一个细胞色素 b。其作用是催化电子从琥珀酸通过 FAD 和铁硫蛋白传至辅酶 Q。复合物不能使质子横跨膜移位。

3. 复合物Ⅲ—CoQ—细胞色素 c 还原酶

复合物Ⅲ由 9 条多肽链组成，总分子量为 250kD，以二聚体的形式存在。每个单体含有 2 个细胞色素 b、1 个细胞色素 c_1 和 1 个铁硫蛋白。其作用是催化电子从辅酶 Q 传给细胞色素 c，具有质子跨膜输送和电子传递的双重作用。

4. 复合物Ⅳ—细胞色素 c 氧化酶

复合物Ⅳ由 6 条多肽链组成，总分子量为 160 kD，以二聚体形式存在。每个单体含有细胞色素 a、a_3 和 2 个铜原子。其作用是将从细胞色素 c 接受的电子传递给氧。兼有电子传递与质子跨膜转移功能。

实验证明，电子传递链各组分有严格排列顺序和方向。从 NADH 到分子氧之间的电子传递过程中，电子是按氧化还原电位从低到高传递。NAD+/NADH 的氧化还原电位最低，O_2/H_2O 的氧化还原电位最高。根据实验测定的电子传递链各组分的氧化还原电位值确定排列顺序，因为各组分在链上的顺序与其得失电子的趋势有关，电子总是从低氧化还原电势向高氧化还原电势流动。现在一般公认的各组分的排列顺序也即电子传递链的路径为：

NADH——FMN——CoQ——b——c_1——c——aa_3——O_2

—0.32V—0.3V+0.1V +0.07V +0.22V +0.25V +0.29V +0.82V

(二)ATP 合成酶复合物

ATP 合成酶(ATP synthetase)是从线粒体内膜上分离出的第 5 种复合物(复合物 v)。它是线粒体氧化磷酸化耦联的关键装置,也是合成能源物质 ATP 的关键装置,即能利用电子传递过程中释放的能量合成 ATP。ATP 合成酶复合物由 10 条多肽链组成它们以不同的结构亚基装配成基粒,分为头部、柄部和膜部。

1. 头部

构成头部的成分称为 F_1,或称 F_1 耦联因子,简称 F_1因子。由一个水溶性球状蛋白质组成,从内膜突出于基质内,较易从膜上脱落。F_1由 α、β、γ、δ、ε5 种亚单位组成。它们有一定的排列次序,如彼此分开单独存在则无酶活性。此外,还含有一个热稳定的小分子蛋白质,称为 F_1抑制蛋白,分子量为 10kD。它是 ATP 酶的天然抑制剂,专一地抑制 F1 的 ATP 酶活力,它可能在正常条件下起生理调节作用,防止 ATP 的无谓水解,但不抑制 ATP 的合成。

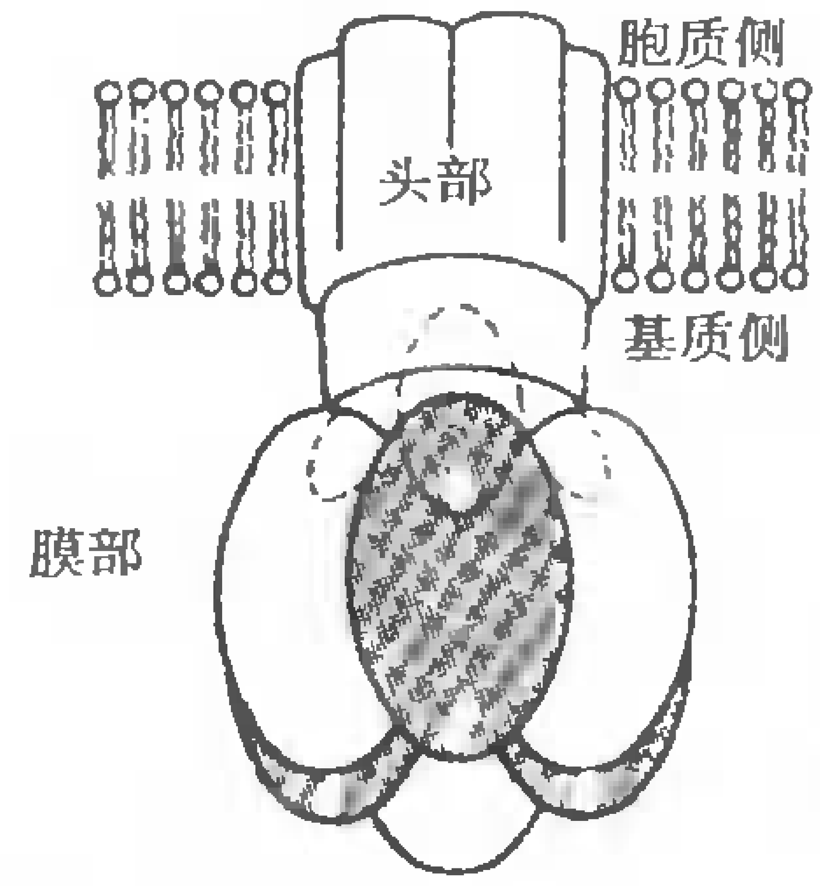


图 4—11　ATP 合成酶复合体结构示意图

2. 膜部

构成膜部的成分称为 F_0,至少有 4 条多肽链。一般认为 F_0具有质子导体的作用,它能传递质子,通过膜到达 F_1的催化部位。当 F_1从膜上脱落时,膜对质子的可逆通透性增加,这种通透性增加可被寡霉素或 DCCD(N,N—二环已基二亚胺)去除,表明 F_0在传递质子通过内膜的过程中有专一的作用。

3. 柄部

一种连接 F_1和 F_0的蛋白质,分子量约为 18kD。这种蛋白质本身没有催化活力,但能使 F_1对寡霉素敏感,称为寡霉素敏感授予蛋白(oligomycin Sellgltlve conferring protein, OSCP),简称为 OSCP 蛋白。F_1通过柄部蛋白质与膜结合。但也有一些学者认为柄部由 F_1和 F_0的各一部分共同构成的。

ATP 合成酶是一种可逆性酶复合物,既能利用 ATP 水解的能量将质子由基质中泵出内膜,也能采用质子电化学梯度质子流的能量合成 ATP。所以 ATP 酶复合物既是合成酶也是水解酶。

(三)氧化磷酸化作用的偶联机制

氧化磷酸化的偶联机制一直是研究氧化磷酸化作用的关键,也是大家最关注的中心问题。20 多年来提出了各种假说。主要有:化学偶联假说(chemical coupling hypothesis)、构象偶联假说(conformational coupling hypothesis)、化学渗透假说(chemiosmotic coupling hypothesis)等。现在越来越多的实验证明:偶联机制在生化上来说是向量的,在功能上来说是渗透性的。所以化学渗透假说已成为氧化磷酸化机制研究中最为流行的一种假说。

化学渗透学说得到了许多实验结果的支持。它的最大特点是:强调膜结构的完整性。

如果膜不完整，质子便能自由通过膜，则无法在内膜两侧形成质子动力势，那么氧化磷酸化就会解偶联．一些解偶联剂的作用就在于改变膜对 H^+ 的通透性，从而使电子传递所释放的能量不能换合成 ATP。

化学渗透假说的主要内容是：H^+ 不能自由通过线粒体的内膜。但是，当 NADH 和 $FADH_2$ 所携带原子具有的高能电子沿着内膜中呈不对称分布的呼吸链传递时，在能级逐渐下降过程中所释放出的能量，可将 H^+ 由内膜基质侧跨膜泵向外室，从而形成内膜内、外两侧间的电化学质子梯度(electrochemical proton jradient)。在这一梯度驱动下，外室高浓度 H^+ 通过内膜 ATP 合成酶装置回流，并促使 ATP 合成酶催化 ADP 与 Pi 合成 ATP，完成氧化磷酸化过程，实现能量的转换。

化学渗透学说认为，线粒体内膜中的电子传递链起着质子泵的作用。在 NADH 提供 1 对电子经电子传递链传递给氧的过程中，可把基质中的 3 对 H^+ 泵至膜间隙。其具体反应过程：电子传递链从 NADH 开始，它提供 2 个电子和 1 个 H^+ 传递给 NADH 脱氧酶上的黄素单核苷酸(FMN)，并从基质中摄取 1 个 H^+，而 FMN 被还原成 $FMNH_2$，$FMNH_2$ 把 1 对 H^+ 释放到膜间隙，同时将 1 对电子经铁硫蛋白(FeS)传给 2 个辅酶 Q，2 个辅酶 Q 又从基质中摄取 2 个 H^+，而被还原成 2 个半醌(QH)。醌在内膜中可进行穿膜循环运动，形成醌循环。2 个半醌又从细胞色素 b 获得 2 个电子，并从基质中摄取 2 个质子，形成全醌(QH_2)。当全醌移动到内膜外侧时，便把 2 个电子交给 2 个细胞色素 C_1，并向膜间隙释放 1 对质子，本身又变为半醌。当半醌移至接近细胞色素 b 时，便把另外 2 个电子交还给细胞色素 b，并又向膜间隙释放 1 对 H^+。细胞色素 b 的 1 对电子穿膜回到 Q 循环。细胞色素 C_1 接受的 2 个电子通过细胞色素 C 和细胞色素氧化酶传给氧，将氧还原为水。于是，1 对电子经电子传递链传递的过程中，将基质中的 3 对 H^+ 抽提到膜间隙。质子动力势驱动 H^+ 通过 ATP 酶复合物装置进入基质，每进入 2 个 H^+ 可驱动合成 1 个 ATP 分子。根据化学渗透假说，电子通过电子传递链上电子载体和氢载体的交替传递，在线粒体内膜上形成 3 次回路，故生成了 3 个 ATP 分子。

四、线粒体的病理变化

线粒体是细胞内物质氧化和能量转换的场所，在细胞生命活动中具有至为关键的作用。线粒体的异常，必然会导致整个细胞功能活动的异常，并由此而引发一系列与之相关的临床疾病的发生。

(一)线粒体与肿瘤

所有肿瘤组织在代谢上的一个显著特征是呼吸能力减弱，糖的无氧酵解增加。在肿瘤细胞中，常见为线粒体数目与线粒体内嵴的数量减少。

(二)线粒体对辐射的反应

早期曾有人认为，形态学上的辐射效应，以线粒体较为显著。但也有人持不同看法，认为在辐射下，即使细胞发生不可逆的退化，其线粒体仍旧保持不变。微波是一种高频电

磁波，可对机体产生综合性效应，对细胞亚微结构也有明显影响，而这种亚微形态结构的异常，可能是线粒体功能改变的结构基础。

（三）线粒体对药物和毒物的反应

现已了解到，如一氧化碳、叠碳钠等不同毒物，对线粒体可产生不同的影响。有些能引起线粒体生长和繁殖方面的改变，导致形成巨大的畸形巨线粒体（megamitochondria）；有些则是造成线粒体功能的障碍。

第四节 溶酶体与过氧化物酶体

一、溶 酶 体

溶酶体（lysosome）是单层膜围绕、内含多种酸性水解酶类的囊泡状细胞器。其主要功能是进行细胞内的消化作用。1955 年，人们首次用电子显微镜证明了溶酶体的存在。

溶酶体几乎存在于所有的动物细胞中。典型的动物细胞中约含有数百个溶酶体，但在不同的细胞内溶酶体的数量和形态有很大差异，即使在同一种细胞中溶酶体的大小，形态也有很大区别，这主要是由于每个溶酶体处于其不同生理功能阶段的缘故。溶酶体在维持细脑珥常代谢活动及防御等方面起着重要作用，特别是在病理学中具有重要意义，因此越来越引起人们对溶酶体研究的高度重视。

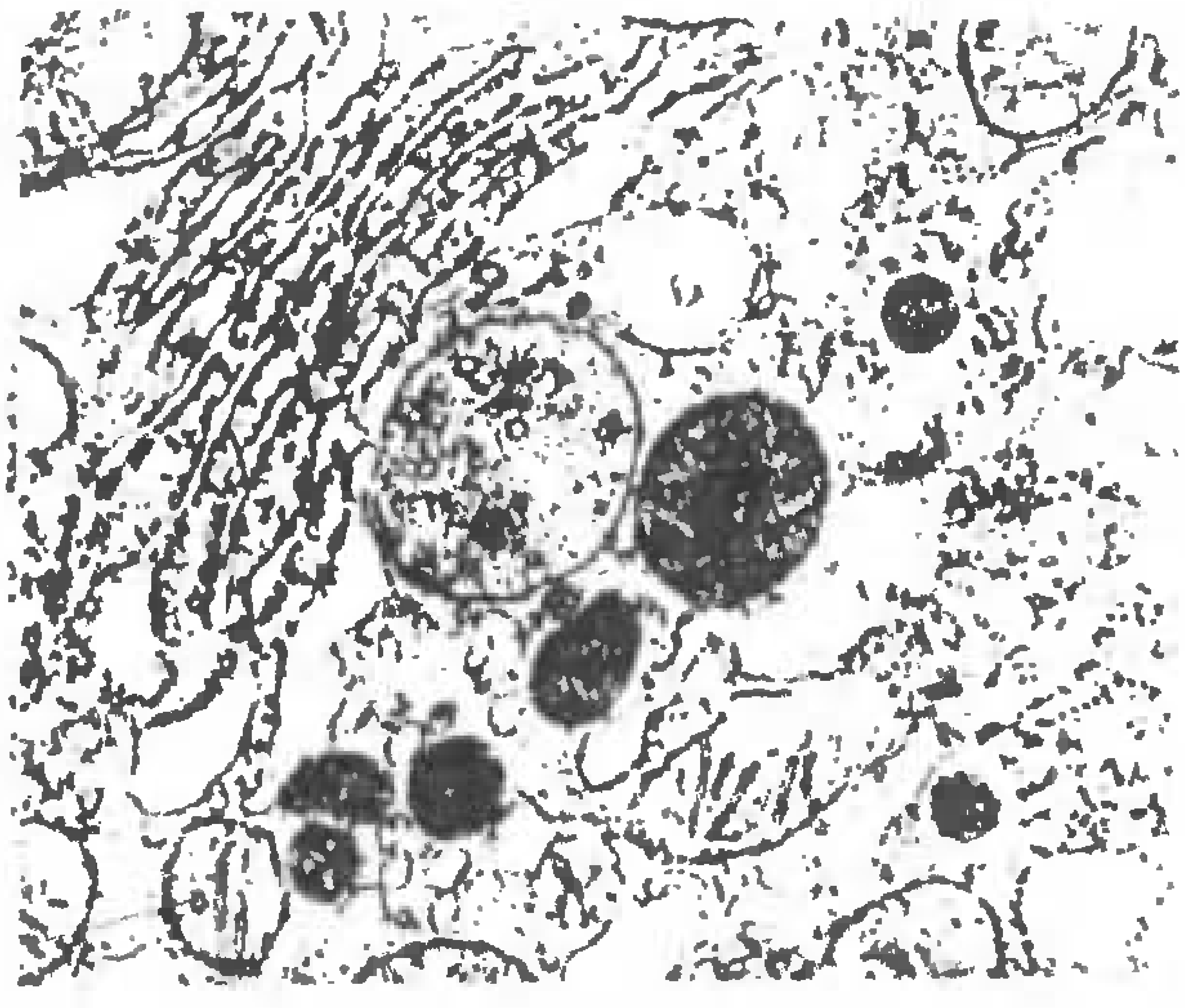


图 4—12 小鼠脾脏巨噬细胞中的溶酶体

（一）溶酶体的形态特征和酶

溶酶体是由一层膜围成的囊状小体，多为圆形或卵圆形。其形态大小不仅在不同的细胞中不同，即使在同一细胞中也不一样。因此，很难用一种描述来概括溶酶体的全部形

态。

目前已证实，有 60 多种溶酶体的酶类，多数为可溶性的酶，其中酸性磷酸酶是溶酶体的标志酶。酶蛋白本身的结构能抗御酸变性作用。已克隆了近 20 种酶的 cDNA，并测出了一些酶的基因序列，发现溶酶体的酶具有某些特征的同源序列。此外，催化相关反应的某种溶酶体的酶和非溶酶体酶之间蛋白质一级结构也非常相似，甚至与低等真核生物及原核生物的有关酶也非常相似。显然，溶酶体的酶与相关的非溶酶体酶是属于结构与功能上相似的一类酶的家族，推测它们在进化中有共同的起源。

（二）溶酶体的类型

根据溶酶体处于完成其生理功能的不同阶段，大致可分为初级溶酶体（primary lysosome）、次级溶酶体（secondary lysosorae）和终末溶酶体（telolysosome）。

1. 初级溶酶体

初级溶酶体是从反面高尔基网出芽并含有溶酶体酶的特异性囊泡，内容物均一，只含有酸性水解酶。

2. 次级溶酶体

次级溶酶体是初级溶酶体与底物结合后的溶酶体，根据底物的来源、性质以及底物被消化的时间和程度的差异，可分为自噬性溶酶体（autophagolysosome）和异噬性溶酶体（phagolysosome），二者都是进行消化作用的溶酶体。次级溶酶体中可能包含多种生物大分子、颗粒性物质、线粒体等细胞器乃至细菌等，因此其形态不规则，直径可达几个微米。电镜显示其内部结构非常复杂，常含有颗粒、膜片甚至某些细胞器。

3. 终末溶酶体

经过一段时间的消化后，小分子物质可通过膜上的载体蛋白转运到细胞质基质中，供细胞代谢使用，未被消化的物质残存在溶酶体中形成终末溶酶体或称残余小体。终末溶酶体可通过类似胞吐的方式将内容物捧出细胞。

（三）溶酶体的功能

溶酶体的基本功能是对生物大分子的消化作用，这对于维持细胞的正常代谢活动及防御微生物的侵染者有重大意义。

1. 清除自身无用的生物大分子、衰老细胞器及衰老、损伤和死亡的细胞

处于不同的细胞周期，不同的分化阶段及不同生理状态下的细胞，都需要一系列特定的酶系统。细胞生理状态的变化常常是通过酶系统的改变。原核细胞的快速增殖可稀释不需要的酶，但对于真核细胞则需要通过降解的方式来清除暂时不需要的酶或某些代谢产物，溶酶体参与完成这一功能。此外，细胞中的生物大分子及细胞器都有一定的寿命，为了保证细胞正常的代谢活动，必须不断地清除衰老的细胞器和生物大分子。很多生物大分子的半寿期只有几小时至几天，肝细胞中线粒体的平均寿命约 10 天左右，细胞质膜也处在不断地更新之中。占成人细胞总数 1/4 的红细胞仅能存活 120 天，因此人体每天清除的红细胞多达 10^{11}，个，这些任务主要由溶酶体来担负。当溶酶体酶缺失或产生溶酶体酶的某个代谢环节出现故障时，上述物质就不能被水解而积留在溶酶体中，结果细胞成

分与结构得不到更新，直接影响细胞的代谢，引起疾病。

2. 消化细胞吞噬物质

溶酶体可以识别并吞噬入侵的病毒或细菌，将其杀死并进一步降解。动物细胞中有几种吞噬细胞(phagocyte)常常位于肝、脾和其他血通道中，用以清除形成抗原抗体复合物的有机体颗粒及吞噬的细菌、病毒等入侵者。同时也不断清除衰老死亡的细胞和血管中颗粒物质。当机体被感染后，某些病原体被细胞捕获，进入吞噬泡或胞饮泡中但并未被杀死，如麻疯杆苗、利什曼原虫等，它们可在巨噬细胞的吞噬泡中繁殖，其原因主要是通过抑制吞噬泡的酸化从而抑制了溶酶体酶的活性。许多病毒也是借助受体介导的细胞内吞作用而侵入宿主细胞的，它们巧妙地利用内吞泡的酸性环境将病毒核衣壳释放到细胞质中，如在细胞培养液中加入氢氧化氨或氯奎等碱性试剂，将内吞泡中的 pH 值提高至 7 左右，则病毒虽然能进入细胞但不能将其核衣壳从内吞泡释放到细胞质基质中，因而也就不能在细胞中繁殖。

(四)溶酶体与疾病的关系

溶酶体的功能状态与一些疾病的发生相关，如溶酶体中某些酶缺乏时，相应的底物不能被分解，会影响细胞的正常生理功能而致病；某些影响溶酶体膜稳定的因素也会因涉及水解酶溢出而引起疾病。此外，还有些研究工作说明溶酶体与恶性肿瘤的发生有一定关系。

1. 先天性溶酶体病

先天性溶酶体病是由于溶酶体中某些酶的缺乏造成吞噬溶酶体内的底物不能被消化和降解的一种代谢性疾病。现已发现 40 多种先天性溶酶体病，大多为常染色体性遗传病，如糖原沉积病、脂质沉积病、粘多糖沉积病等。

2. 溶酶体与矽肺

矽肺(silicosis)是一种职业病，与溶酶体膜受损有关。空气中的矽尘颗粒(二氧化矽)被吸入肺组织后，便被巨噬细胞吞噬，形成吞噬小体，吞噬小体与内体性溶酶体融合形成吞噬性溶酶体。二氧化矽在吞噬性溶酶体内形成矽酸分子，能以其羧基与溶酶体膜上的受体分子形成氢键，影响膜的稳定性，使大量水解酶和矽酸流入细胞质内，引起巨噬细胞自溶。细胞自溶所释放的二氧化矽被正常细胞吞噬后，重复上述过程。巨噬细胞的不断自溶诱导成纤维细胞增生并分泌大量胶原物质，使吞入二氧化矽的矽肺的机制是该药物中的聚 a—乙烯吡啶氧化物能与矽酸分子结合，减少了矽酸分子对溶酶体膜的影响，从而保护溶酶体膜不发生破裂。

3. 溶酶体与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎的发病原因迄今尚不清楚，但溶酶体与该病的发生似有一定的关系。患者关节软骨细胞的破坏被认为是细胞内的溶酶体酶外溢所致。消炎痛(indomethacin)和肾上皮质激素(corisone)具有稳定溶酶体膜的作用，所以被用来治疗类风湿性关节炎。

4. 溶酶体与肿瘤的关系

一些研究表明溶酶体与肿瘤的发生有关。有些致癌物质可造成溶酶体膜损害，使溶酶体酶外溢，引起 DNA 损伤，导致细胞癌变。应用电镜放射自显影技术发现致癌物质进入细胞之后，先贮存于溶酶体内，然后再与染色体整合。另有人提出作用于溶酶体膜的物

质有时也能诱发细胞发生异常分裂。

二、过氧化物酶体

过氧化物酶体(peroxisome)又称微体(microbody),是由单层膜围绕的内含一种或几种氧化酶类的细胞器。1954 年 Rhodin 首次在鼠肾的肾小管上皮细胞中观察到这种细胞器。由于微体在形态大小及降解生物大分子等功能上与溶酶体类似,再加上微体也是一种异质性的细胞器,其确切的生理功能至今尚不清楚,因此人们在很长时间里把它看作是某种溶酶体,直至近十几年才逐渐确认微体是一种与溶酶体完全不同的细胞器。它普遍地存在于所有动物细胞和很多植物细胞中。

(一)过氧化物酶体的发生

已有的证据表明过氧化物酶体的发生过程与线粒体和叶绿体类似,即已有的过氧化物酶体经分裂后形成子代的细胞器。子代的过氧化物酶体还需要进一步装配形成成熟的细胞器,但在过氧化物酶体中不含 DNA。

过氧化物酶体中所有的酶都由细胞核基因编码,并在细胞质基质中合成,然后转运到过氧化物酶体中。对这一过程了解较多的是过氧化氢酶,它是一个含血红素的四聚体蛋白质,其单体在细胞质基质中合成,在某种信号序列(导肽)的指导下进入过氧化物酶体,这一信号序列并不被切除。目前发现至少部分信号序列与过氧化氢酶单体分子 c 端的 3 个氨基酸序列有关。推测在过氧化物酶体膜上存在识别信号序列的受体,在过氧化物酶体腔中单体与血红素结合并形成四聚体(图 4—13)。

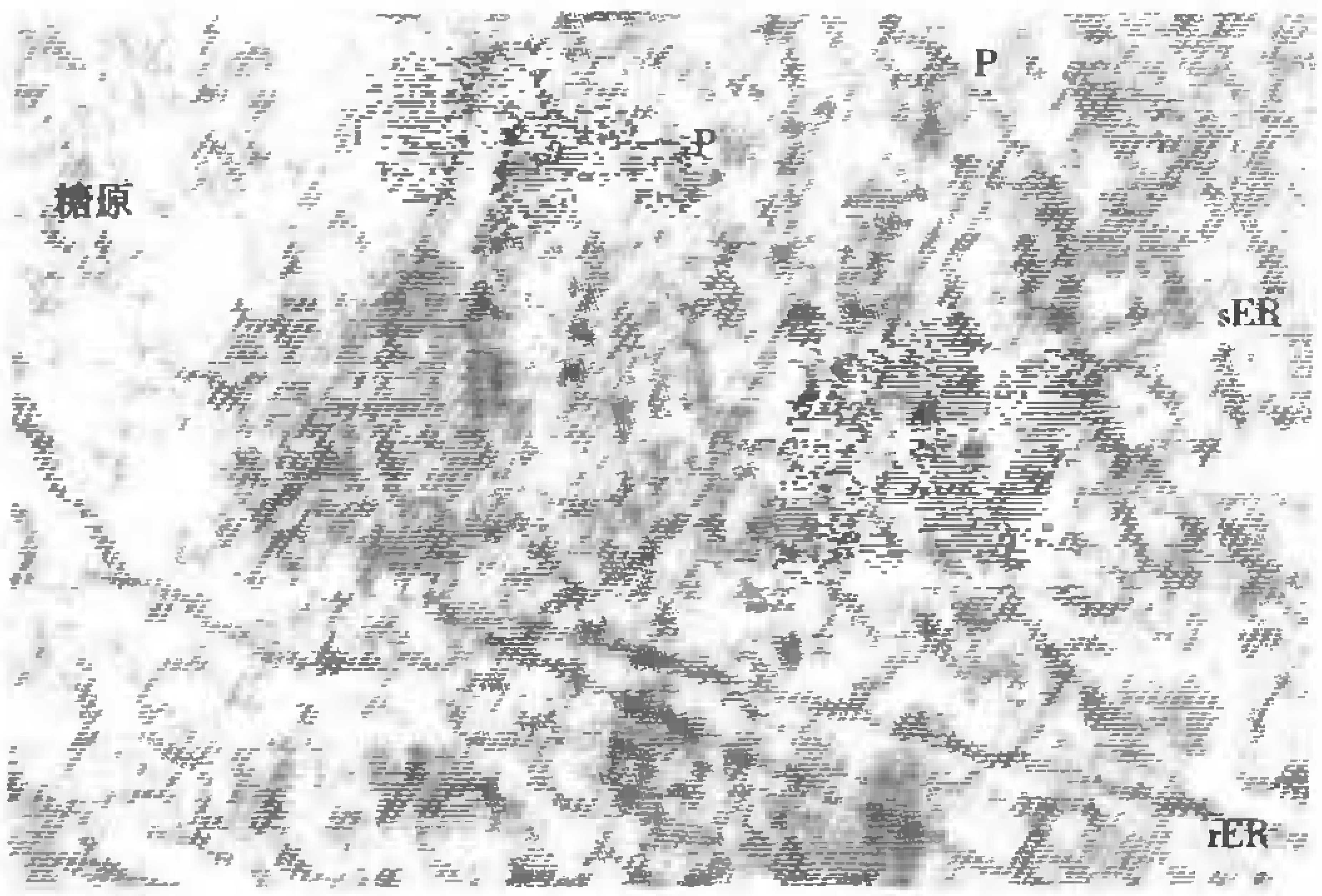


图 4—13 鼠肝细胞超薄切片所显示的过氧化物酶体(P)和其他细胞器

(二)过氧化物酶体的功能

过氧化物酶体是一种异质性的细胞器,不同生物的细胞中,甚至单细胞生物的不同个

体中所含酶的种类及其行使的功能都有所不同。如在含糖培养液中生长的酵母细胞内过氧化物酶体的体积很小，但当它生长在甲醇溶液中时，过氧化物酶体体积增大并可氧化甲醇，当酵母生长在脂肪鞍培养基中，过氧化物酶体非常发达，并可把脂肪酸分解成乙酰辅酶A供细胞利用。动物细胞中过氧化物酶体的功能了解很少，已知在肝细胞或肾细胞中，它可氧化分解血液中的有毒成分，起到解毒作用，例如饮进的酒精几乎半数是在过氧化物酶体中氧化成乙醛的。

过氧化物酶体中常含有两种酶：一是依赖于黄素（FAD）的氧化酶，其作用是将底物氧化形成 H_2O_2；二是过氧化氢酶，其含量占过氧化物酶体总蛋白量的40%，它的作用是将 H_2O_2 分解，形成水和氧气。由这两种酶催化的反应，紧密耦联，从而使细胞免受 H_2O_2 的毒害。

思　考　题

1. 谈谈你对细胞质基质的结构及功能的理解。
2. 细胞内蛋白合成部位及其去向如何？
3. 比较糙面内质网和光面内质网的形态结构与功能。
4. 糙面内质网上合成哪几种蛋白质，它们在内质网上合成的生物学意义又是什么？
5. 说明核糖体的结构成分及其功能。
6. 已知核糖体有哪些活性部位，它们在多肽合成中起什么作用？
7. 结合高尔基体的结构特征，谈谈它是怎样行使其生理功能。
8. 为什么说线粒体是细胞内能量转换的重要细胞器之一？
9. 线粒体的电子传递链各组分在内膜上是怎样分布的？
10. 线粒体的氧化磷酸化的特点。
11. 溶酶体有哪些基本功能，及其与医学的关系？
12. 图解说明细胞内膜系统的各种细胞器在结构与功能上的联系？

（朱德艳）

第五章

细胞核与染色质

知识要点

1. 核膜的结构和功能。
2. 核仁的结构和功能。
3. 染色体的结构和化学成分。
4. 染色体关键序列。

细胞核是真核细胞内最大、最重要的结构，它使核物质稳定在一个区域，建立遗传物质稳定的活动环境，是细胞遗传代谢的调控中心。

所有真核细胞都有完整的细胞核。虽然哺乳动物血液中成熟的红细胞和高等植物成熟的筛管等没有细胞核，但它们最初也是有核的，只在后来的发育过程中消失了。细胞核在细胞的代谢、生长和分化中，有重要作用。失去细胞核的细胞，由于不能执行正常的生理功能，很快趋于死亡，如去掉细胞核的变形虫，虽然还能活几天，但不能取食，也不能生长，最终逃不了死亡的命运；失去细胞核的哺乳动物的红细胞，平均寿命只有 120 天。

细胞核的形态、大小、位置和数目因细胞类型不同而异。细胞核在圆形、卵圆形、多边形的细胞中多为圆形；在柱形、梭形细胞中呈椭圆形；在细长的肌肉细胞中呈杆状；在上皮细胞中呈扁平状；哺乳动物中性粒细胞呈分叶状；形态不规则的细胞中呈杆状、折叠状、锯齿形或马蹄形。细胞核的大小与生物的种类、发育时期和生理状态等有关。高等动物的细胞核直径一般 5～10μm，高等植物细胞核直径一般 5～20μm，低等植物细胞核直径一般 1～4μm。幼稚细胞的细胞核一般较大，而衰老细胞的细胞核较小(图 5—1)。

细胞核与细胞质之间通常存在一个大致的比例关系，常用核质比来表示(细胞核与细胞质的体积比)。细胞核的体积约在细胞质的体积的 10%，这是制约相比最大体积的主要因素之一。

核质比＝细胞核的体积/细胞质的体积

大多数细胞为单核，但也有一些为双核和多核的，如肾小管细胞，软骨细胞和肝细胞为双核，骨细胞的细胞核可多达几百个。细胞核通常位于细胞的中央，但也有偏于一端的，如腺细胞，而在脂肪细胞中，细胞核被脂滴挤到边缘。

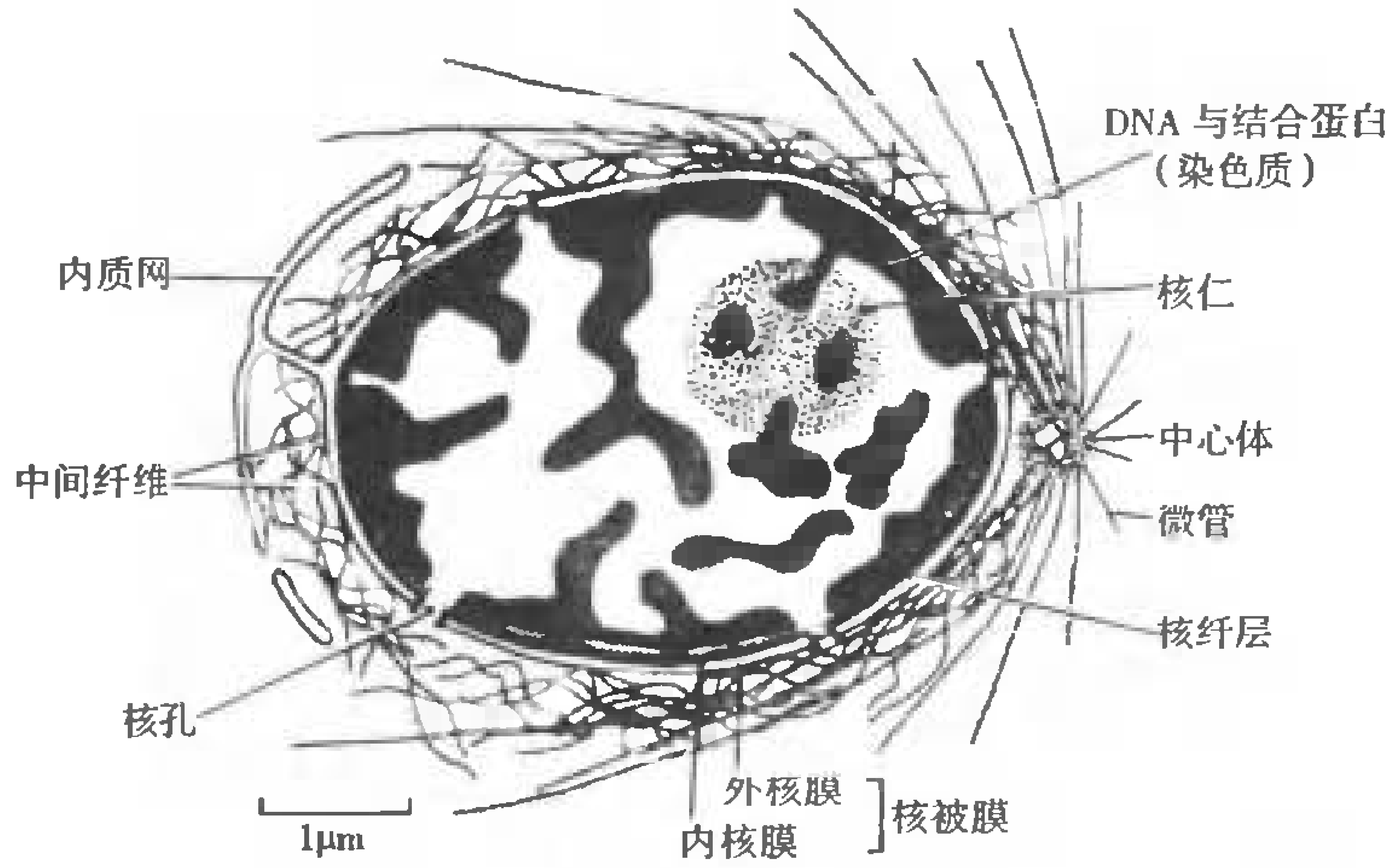


图 5—1 典型的细胞核结构示意图

细胞核主要由核被膜、染色质、核仁及核基质(核骨架)组成,是遗传信息的贮藏场所。真核细胞基因从 DNA 转录至 RNA 后,需经过复杂的加工、修饰才能参与蛋白质的合成,也就是说,遗传信息的转录与翻译之间有一个重要的中间步骤。细胞核的存在,使转录与翻译两个环节在时间和空间上得以分离,确保真核细胞基因表达的准确和高效,从而控制细胞的遗传与代谢过程。

第一节 核　　膜

一、核膜与核周间隙

核被膜(nuclear envelope)又称核膜,是细胞内膜系统的一部分,是细胞区域化的产物,它将核物质围于一个相对稳定的环境,成为相对独立的系统。在电镜下,可以看到核膜的组成为双层核膜(外核膜、内核膜)、核孔复合体、核周间隙、核孔和核纤层(图 5—2)。

核被膜由内外两层平行但不连续的单位膜构成,内核膜(inner nuclear membrance)是面向核质的一层膜,表面光滑,无核糖体颗粒附着。内表面有一层纤维状的蛋白质,称作核纤层,该结构对内核膜起支持作用。外核膜(outer nuclear membrance)是核被膜中面向胞质的一层膜,在形态及生化行为上与细胞中的粗面内质网相近,与粗面内质网连续,外核膜被认为是内质网膜的特化区域。外表面有核糖体附着,可进行蛋白质的合成。在瓦解和膜与细胞质相邻的表面也有一层由中间纤维交织的网架附着,但不像核纤层那样规则完整,它与细胞核在细胞内的定位有关。在细胞有丝分裂过程中,核膜能快速崩解形成核膜小泡,然后小泡互相融合构成新的核膜(图 5—3)。

内、外层核膜在核孔的位置互相融合,两层核膜之间的腔隙称为核周间隙(perinuclear space),宽约 20～40nm。这一间隙随细胞的种类不同和细胞功能状态的不同而改变。

核周间隙与细胞质中的内质网腔是相通的。

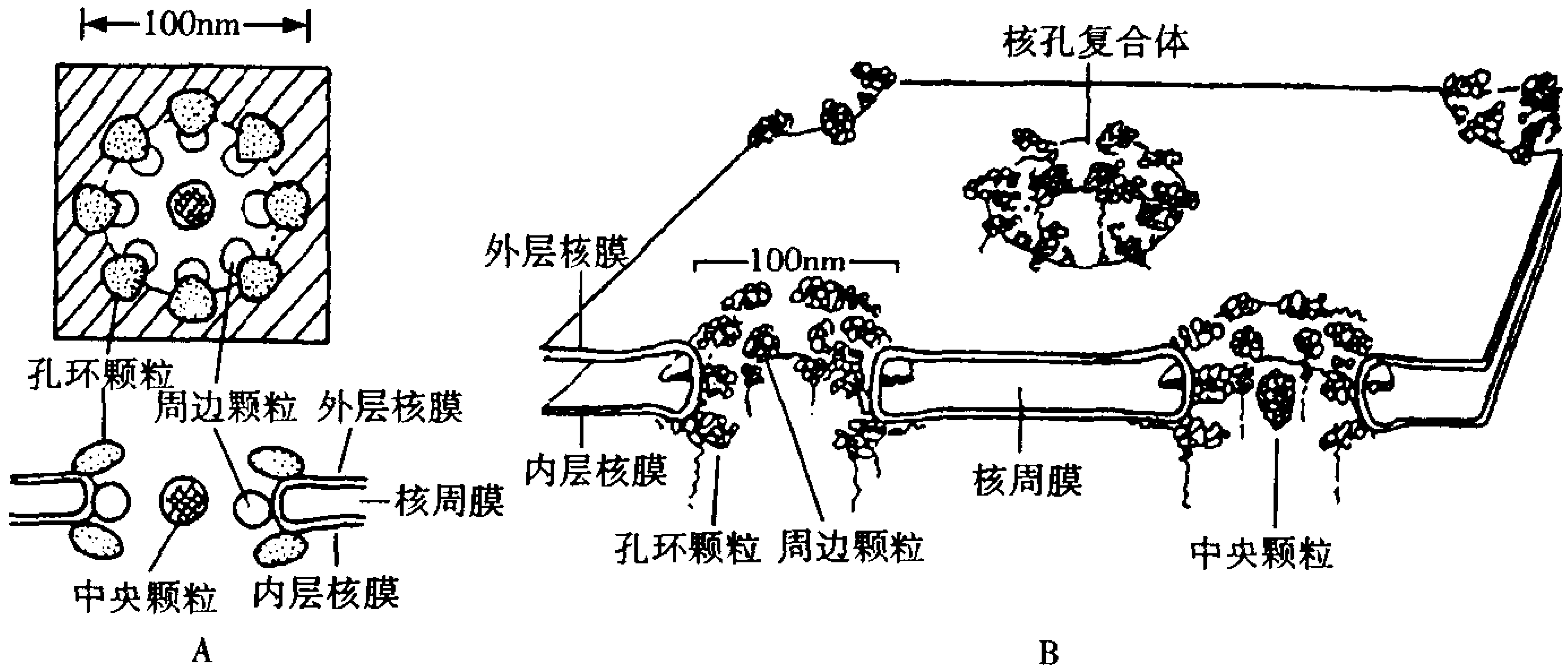


图 5—2 核被膜中核孔复合体的排列模式图

A. 顶面观和中心垂直切面，中央颗粒在一些孔中可以看到，而在别一些孔中则见不到，这些颗粒可能是孔的组成部分，也有人认为它们是正在运送过孔时被拍摄到大复合体； B. 一小块核被膜的三维图像

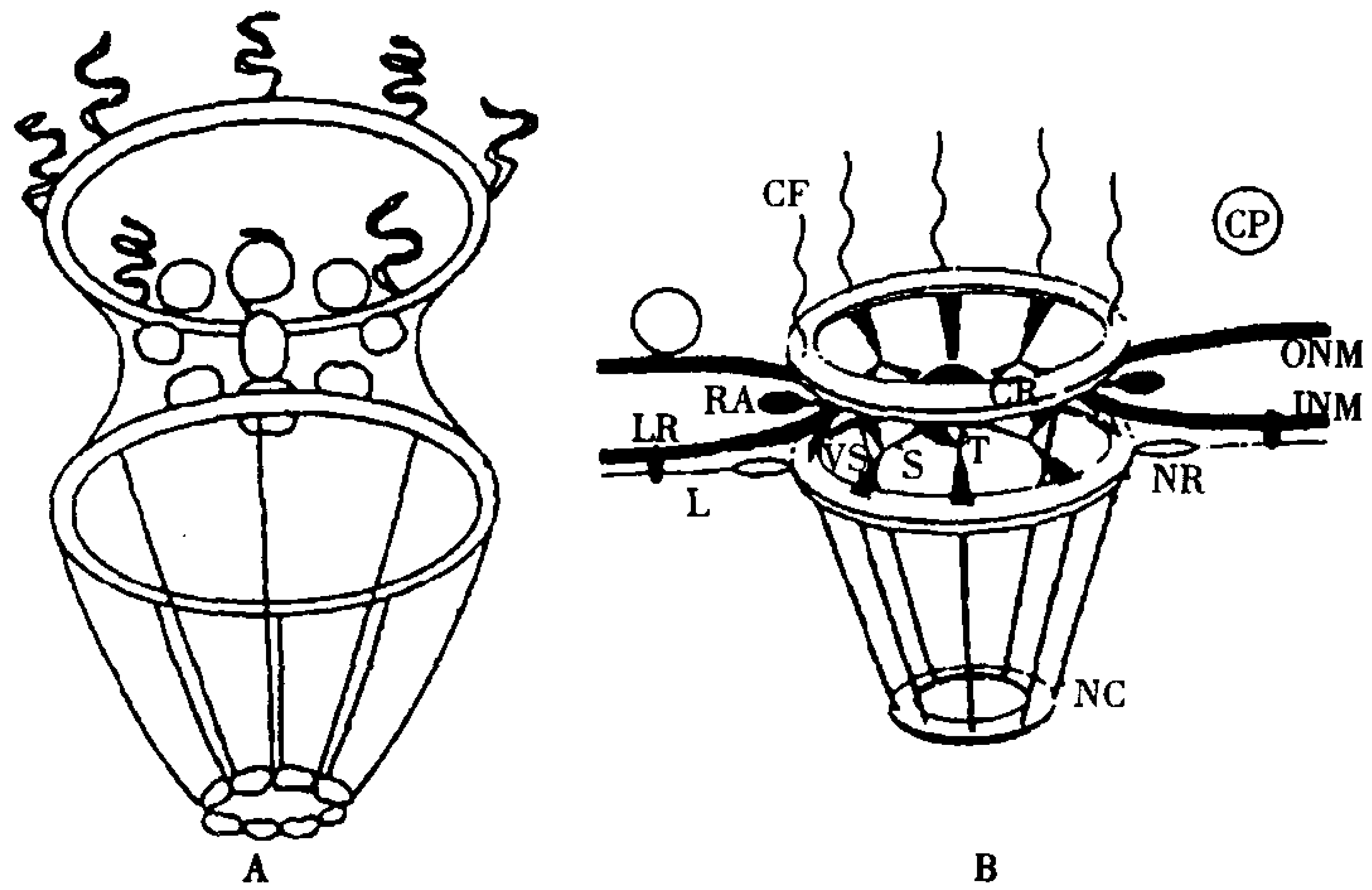


图 5—3 核孔复合体模型

二、核孔与核孔复合体

核被膜上存在的一个个孔洞，称为核孔(nuclear pore)，它是由内外核膜融合产生的圆环状结构。核孔在核膜上的密度一般为 35～65 个/μm^2。一个典型的哺乳动物的核膜上约有 3 000～4 000 个核孔。核孔的数目、疏密程度和分布形式在各个细胞有很大差别，通常而言，合成功能旺盛的细胞，核孔数目较多。

核孔并非简单的孔洞，在电镜下显示为复杂而有规律的结构，由一组蛋白质颗粒以特定的方式排列而成，称为核孔复合体(nuclear pore complex)

对核孔复合体的研究，有很多种模型，1974 年，Franke 提出的核孔复合体的模型被广

泛的接受。这种模型认为，在核孔复合体的周边，上下两圈各有 8 个对称分布的蛋白质颗粒，称为孔环颗粒(annuclear granule)。在上下两层孔环颗粒之间，有 8 个颗粒排列于内外核膜交界处，称为边围颗粒(peripheral granule)。有些核孔复合体中央存在一粒状或棒状颗粒，称为中央颗粒(central granule)，它可能是核孔复合体的组成部分。各个颗粒之间有蛋白质细丝相连，形成网状结构，维持核孔复合体的稳定(图 5—4)。

1992 年，Goidberg 提出了新的核孔复合体模型。即核孔复合体由三部分组成：①环形成柱状成分形成核孔壁；②环形成分向孔中央伸出的 8 个圆锥状的辐，呈辐射状对称；③腔成分有大的跨膜糖蛋白组成，有助于核孔复合体铆定与核膜上。

核孔复合体的主要功能是介导细胞核与细胞质之间的物资运输。

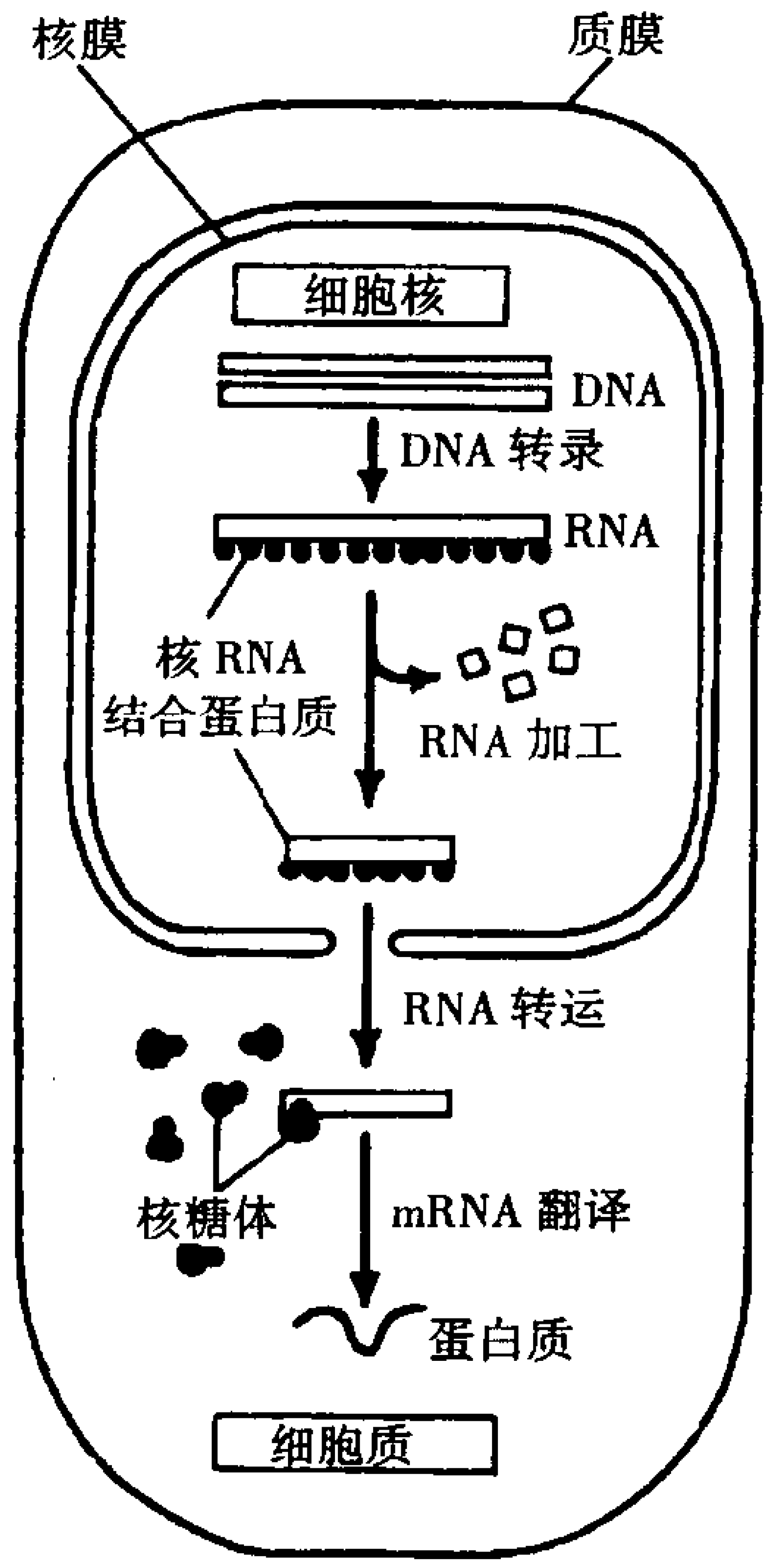


图 5—4　真核细胞中的蛋白质合成示意图

三、核　纤　层

核纤层(nuclear lamina)是附着于内膜核下的纤维状蛋白网，它的主要化学成分是核纤层蛋白，在哺乳动物和鸟类细胞中，属于中间纤维蛋白，即核纤层蛋白 A、B、C，分子质量为 60～75kD。核纤层为核被膜提供支架，在维持核孔位置和核被膜形状上起到重要作用。核纤层的内侧与染色质上的一些特殊位点相结合，与核基质也相互联系。为核膜与染色质提供结构支架，在维持和稳定间期细胞核的形状和染色质高度的有序性方面起重要作用。在细胞分裂期间，核纤层通过其磷酸化及去磷酸化过程对核膜的崩解和重组起调控作用。在有丝分裂前期，核纤层蛋白磷酸化，核纤层可逆性的去组装，核膜破裂；在有丝分裂末期，核纤层蛋白去磷酸化，核纤层蛋白聚合，核膜重组。

四、核膜的功能

核被膜的功能一方面体现为细胞核与细胞质的界膜，稳定细胞核的形态和成分；另一方面，控制细胞核与细胞质之间的物质交换；此外，在生命物质合成和细胞分裂中，核膜也有一定作用。

(一)区域化作用

核膜是整个膜系统的区域化作用的一部分，作为细胞核与细胞质的界膜，使核物质稳定在一定区域，同时，使 DNA 的复制、RNA 的转录与蛋白质的合成分开进行，即由于核膜的存在，RNA 转录和蛋白质合成在时间和空间上得以分开，对真核细胞的进一步演化

具有重要意义(图 5—5)。

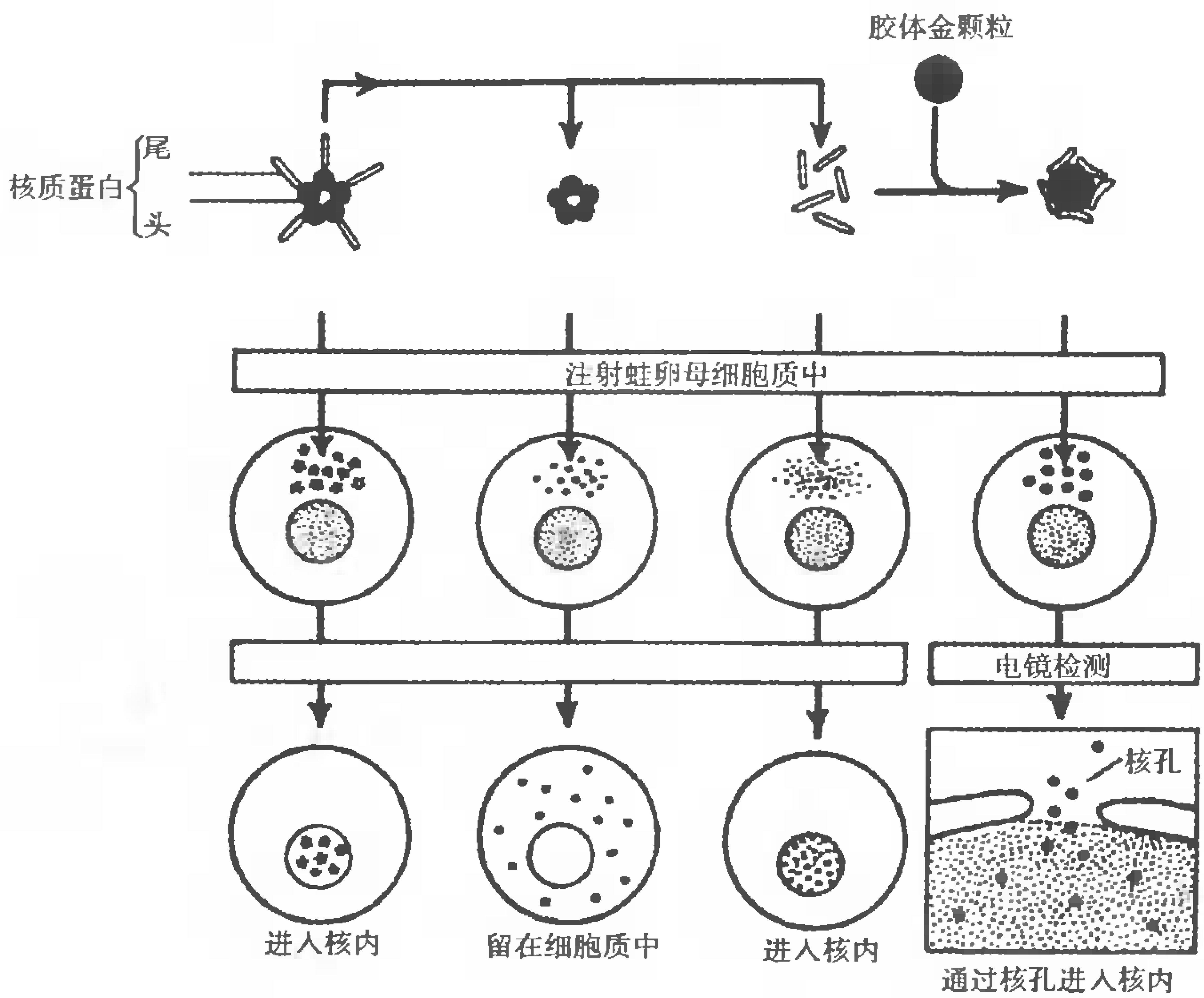


图 5—5 核质蛋白有选择地通过核孔复合体的实验

(二)控制细胞核与细胞质的物质交换

核膜是细胞核与细胞质之间物资运输的通道,其运输方式可以分为被动扩散与主动运输两种。

1. 无机离子和小分子物质可以自由通过核膜(被动扩散)

核膜是一个双层膜系统,这样就使膜内外的物质交换比单层膜困难。实验表明,水分子和一些离子如 K^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}、Cl^- 等,以及一些 5kD 以下的小分子如单糖、氨基酸、核苷和核苷酸等,可以自由通过核膜。

2. 主动运输

核孔复合体中央是一条直径 9nm、长 15nm 的圆柱形含水通道,一些水溶性的物质容易通过。分子量较大的物质则要通过核孔复合体主动运输。核孔复合体的主动运输具有双向选择性,例如,DNA 复制、RNA 转录所需的各种酶及组蛋白、核糖体蛋白和核质蛋白等,在细胞质中合成后,经过核孔复合体进入细胞核;细胞核内新合成的核糖体大小亚基和经转录加工后的 RNA 通过核孔复合体运到细胞质。

(1)亲核蛋白质的核输入 亲核蛋白质是指在细胞质内合成,然后输入到细胞核内发挥作用的一类蛋白质。核质蛋白(nucleoplasmin)是一种核内蛋白质,用蛋白水解酶可以把核质蛋白切成头、尾两部分,同位素标记后,把带有放射性标记的完整核质蛋白及其头、

尾片段，分别注入到细胞质中，电镜下可见完整的核质蛋白及其尾部在核内出现，而头部却仍然留在细胞之中 。把直径为 20nm 的胶体金颗粒用尾部包裹，虽然它们的直径已大大超过核孔复合体的直径，电镜下仍可看到胶体金颗粒通过核孔进入核内。(图 5－6)。在运输过程中，核孔复合体的直径由 9nm 扩大到 26nm，说明核质蛋白的尾部具有某种信号，能与核孔边缘的受体结合，使核孔暂时性扩张，选择性的输入蛋白质。引导蛋白质选择性的输入到细胞核内的信号称为核定位信号 (nuclear localization sigal，NLS)。具有核定位信号的蛋白才具备进入核内的条件。它是在 SV40 病毒的 T 抗原中发现的 。这一信号含有 4～8 个氨基酸的短肽序列，可以位于蛋白质的任何部位。不同的亲核蛋白质上 的核定位信号不同，但都富含带正电荷的精氨酸和赖氨酸，一般都含有脯氨酸。

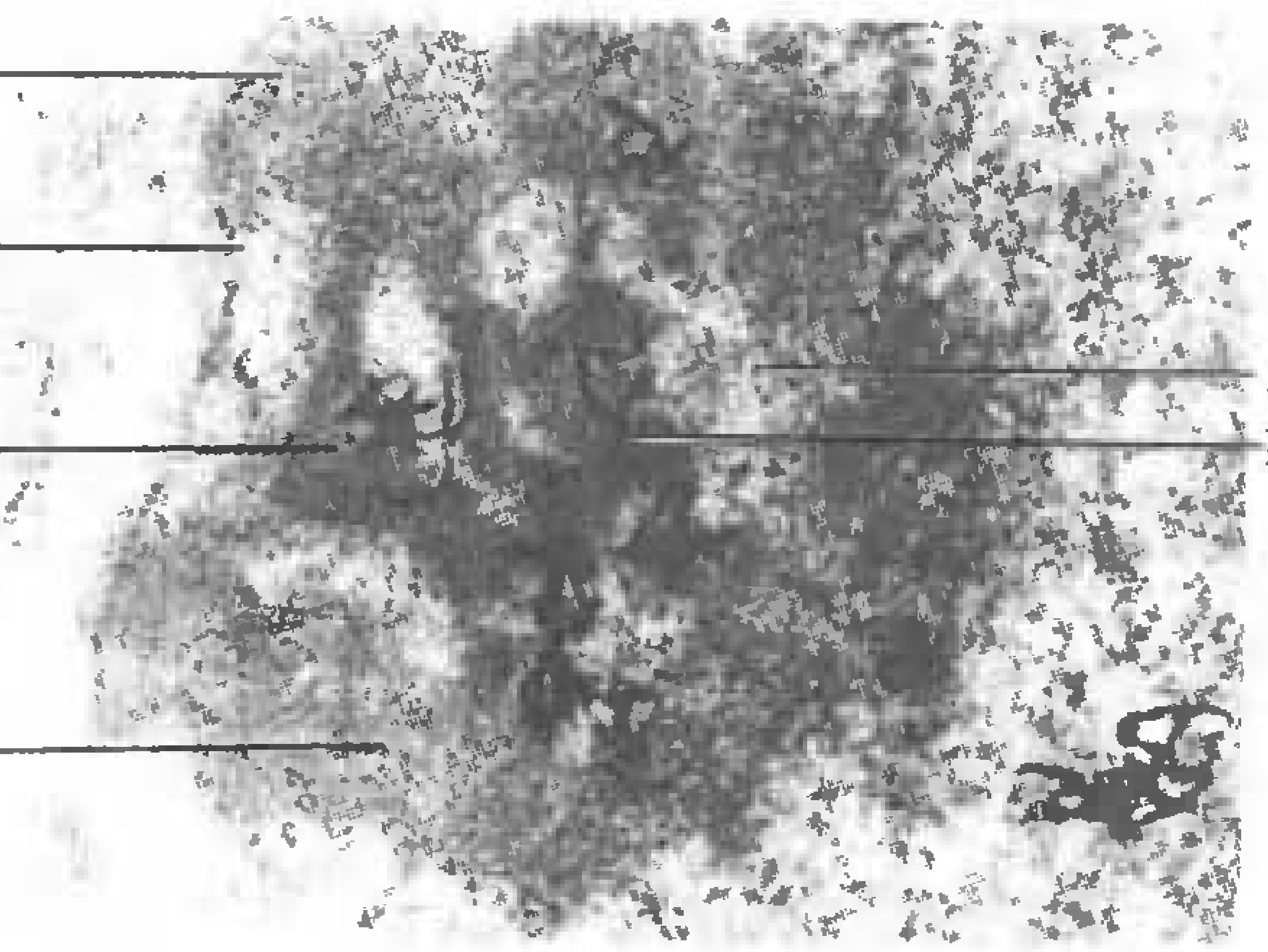


图 5－6　BHK-21 细胞核仁的电镜照片
银颗粒示 rRNA 转录部位

(2)RNA 及核糖体亚基的核输出 核孔复合体把亲核蛋白质输入核内，还可以把核糖体和 mRNA 等输出到细胞质中。例如用小分子 RNA 把直径为 20nm 的胶体金颗粒包裹，然后注入到细胞核中，发现它们可以通过核孔复合体迅速进入细胞质中。说明核孔复合体不仅有核蛋白质输入信号的受体，还有识别 RNA 分子的受体。当核孔复合体存在这些受体时，就可以向细胞之中运输物资。

(三)合成生物大分子

核膜外层结构上与粗面内质网相似，膜上附着核糖体和多核糖体，多核糖体是合成蛋白质的基本功能单位，所以，核膜与蛋白质合成有关。核周间隙中分布有多种蛋白和酶，可以合成少量的膜蛋白、脂质及组蛋白等。

第二节　核　　仁

核仁(nucleolns)是真核细胞间期核中最显著的结构，在细胞分裂期消失。在光镜下为均匀、海绵状的球体。核仁的形状、大小、数目依生物的种类、细胞的形状和生理状态而

异。每个细胞中有核仁 1～2 个，甚至更多。一般而言，蛋白质合成旺盛，活跃生长的细胞，其核仁大，如分泌细胞、卵母细胞，核仁占核总体积的 25%左右；而不具备蛋白质合成能力的细胞，其核仁小，如肌肉细胞、植物休眠细胞。核仁最主要功能是 RNA 的合成、加工和核糖体亚基的装配 。

一、核仁的化学成分

核仁的主要化学成分是 RNA、DNA、蛋白质和酶类等。核仁蛋白质占其干重的 80%左右，包括核糖体蛋白、组蛋白、非组蛋白等多种蛋白质，另外，核仁中存在许多参与核仁生理功能的酶类，如碱性磷酸酶，核苷酸酶、ATP 酶、RNA 聚合酶、RNA 酶、DNA 酶和 DNA 聚合酶。核仁中 RNA 约占核仁干重的 10%，变动范围在 3%～13%之间。RNA 转录及蛋白质合成旺盛的细胞，RNA 的含量高一些。核仁中的 DNA 与蛋白质常结合成核糖核蛋白，蛋白质与 RNA 之间的比例一般为 11.5∶1。核仁中 DNA 的含量约占 8%，也含有微量脂类(图 5—7)。

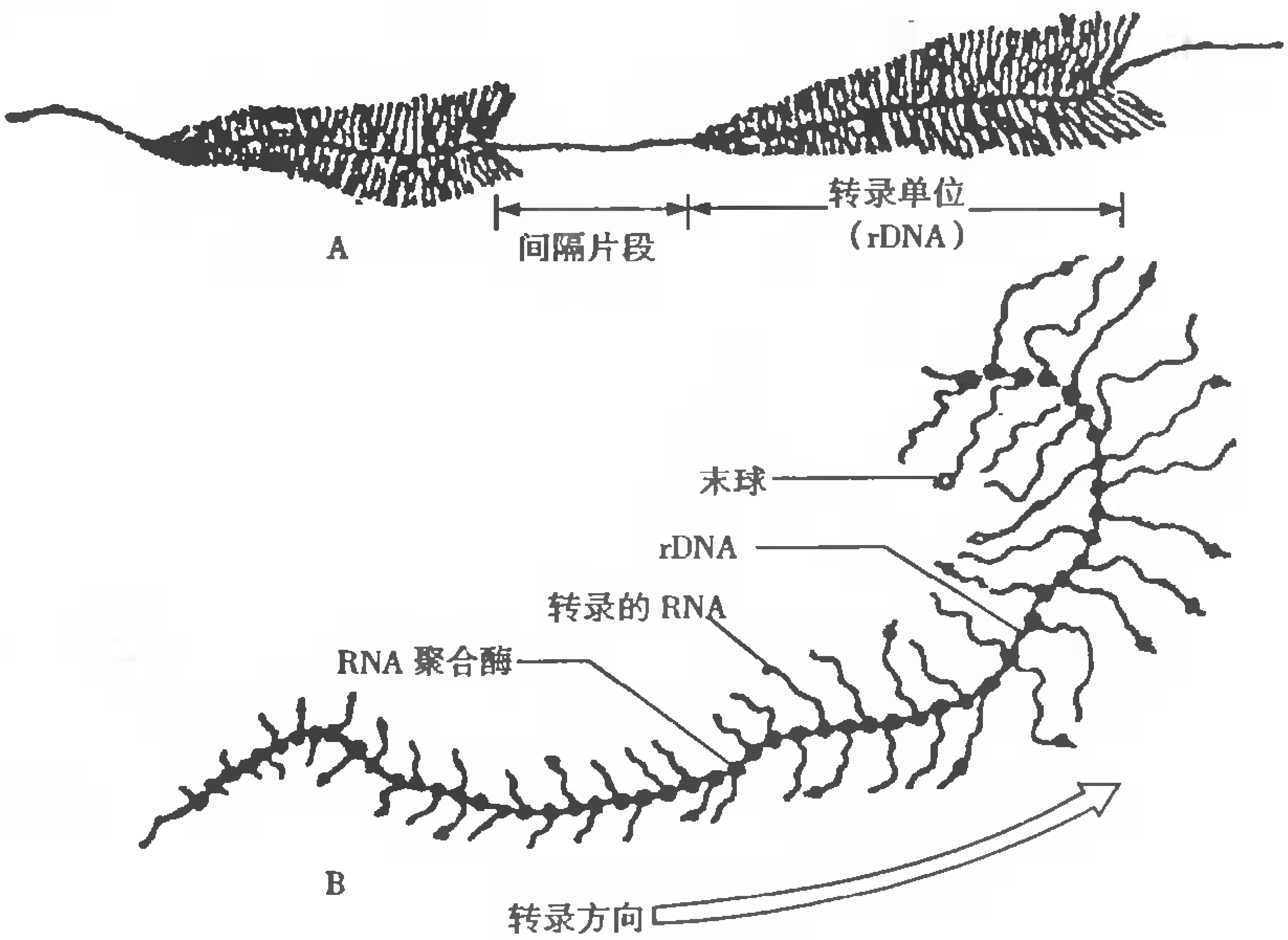


图 5—7 rDNA 转录 rRNA 电镜照片图解

A. 示 rDNA 重复排列 B. 放大的基质单位

二、核仁的超微结构

在电镜下，核仁的超微结构与胞质中大多数细胞器不同，核仁是裸露无膜的。由纤维丝构成的网状结构，可以分为三个不完全分隔的区域，纤维中心、致密纤维组成和颗粒组分。

1. 纤维中心

纤维中心(fi brillar centeri FC)在电镜下是浅染的低电子密度区域。是 rRNA 基因 rDNA 的存在部位,被密集的纤维部分不同程度地包围成圆形结构小岛。rDNA 是从染色体上伸展出的 DNA 袢环,在袢环上 rDNA 基因串联排列,进行高速转录,组织形成核仁,每一个 rDNA 基因的袢环变为一个核仁组织者(nucleolar organizer)。

2. 致密纤维组分

致密纤维组分(dense fibrillar component, DFC)是核仁内电子密度最高的部分,紧密排列的原纤维细胞组成直径 5~10nm 的纤维,呈环形或半月形包绕 FC,通常见不到颗粒。含有正在转录的 rRNA 分子。另外,在这一区域还存在一些特异性的 RNA 结合蛋白,如核仁素等。

3. 颗粒组分

颗粒组分(grannlar component,GC)呈致密颗粒,是核仁的主要结构,颗粒直径 12~20nm,这些颗粒是正在加工成熟的核糖体亚单位前体颗粒,多位于核仁的外界。

除了上述 3 种特征区域外,还有一些染色区,包围在核仁周围,称为核仁相随染色质(nucleolar associated chromatin),由直径 10nm 左右的纤维组成,包括两部分,一部分围绕在核仁周围,称为核仁周围染色质(perinucleolar chromatin),主要由异染色质组成;另一部分深入核仁内,称为核仁内染色质(intranncleolar chromatin),主要是常染色质。

三、核仁的功能

核仁是合成、加工 rRNA 和装配核糖体亚基的重要场所。在 RNA 聚合酶等多种酶的参与下,核仁中的 rDNA 开始转录 rDNA,转录的 rDNA 经过成熟过程,与蛋白质结合成颗粒状,最后完全成熟,形成核糖体大小亚基,由核仁转运至细胞质。

(一)核仁是细胞核中 rDNA 合成的活动中心

真核细胞对核糖体的需求量很大,特别是处于生长中的细胞含量更高,确保蛋白质合成机制的运转与之适应。rDNA 的基因数数量也多,并高度有效地进行转录。如人的单倍体基因组中含有大约 200 个 rDNA 基因拷贝,成簇分布在 5 条不同的染色体上。这些多拷贝的基因,成串状重复排列,每个基因之间由间隔 rDNA(spaler DNA)分开。

通过对排列非洲爪蟾卵母细胞的核仁中 rRNA 基因转录,包装过程的观察,可以看到核仁部分是由缠在一起的一根长 rDNA 纤维组成,称轴纤维,沿轴纤维有一系列箭头状的结构单位。每个结构单位中的 DNA 纤维是一个 rRNA 基因。每个基因转录成一个长的 RNA 分子,每个箭头结构代表着一个 rRNA 基因转录单位。箭头之间是裸露的不被转录的间隔 DNA。每个 rRNA 基因在 RNA 聚合酶 I 的作用下快速转录 rRNA。许多个相同的转录本从 DNA 长轴两侧向外垂直伸展,靠近转录起始端处较短,沿转录方向逐渐增长,形成圣诞树样结构。

核仁中每个 rRNA 基因都产生相同的初级转录合物,加工过程中,初级转录产物是 45srRNA 合成后被剪切成 28s、18s、5.8srRNA。

(二)核仁是装配核糖体的场所

45srRNA 前体转录出来以后很快与进入核仁的蛋白质结合,它的加工成熟过程是以核糖核蛋白的方式进行的,而不是游离的 rRNA 方式进行的,45srRNA 合成后,首先与来自细胞质的 80 多个肽链结合,被包装成 80s 核糖核蛋白复合体(RNP)。在加工过程中,80s 的 RNP 丢失一部分 DNA 和蛋白质,剪切成核糖体大小两个亚基的前体。小亚基前体含 18srRNA 和 33 种蛋白质,通常在 30 分钟内完成组装并运至细胞质;大亚前体含 5.8srRNA,28srRNA 和 49 种蛋白质,它与核仁外染色质转录成 53rRNA,结合经过 1 小时左右,装配成核糖体大亚基单位。所以,核仁中所含的大亚基前体比小亚基前体多的多,加工下来的蛋白质和小的 DNA 存留在核仁中,对核糖体构件起催化作用。

核糖体的大小亚基前体在进入细胞质以后才被加工成熟,使蛋白质的合成只能在细胞质中进行,有利于阻止有功能的核糖体与核内加工不完全的在 hnRNA 分子接近并发生作用。

核仁除了以上两个主要功能外,另一个功能涉及 mRNA 的输出与降解。

四、核　基　质

(一)核基质的结构与组成成分

核基质(nuclear matrix)的基本形态与细胞质骨架相似,同时,与细胞质骨架体系存在一定的联系,所以也有的将其视为核骨架(nuclear skeleton),是指在细胞核中存在的一个由纤维蛋白构成的纤维网架系统。在结构上与核纤层及核孔复合体有联系,功能上与核仁、染色质结构和功能密切相关。核基质的主要化学成分是蛋白质,其含量高达 90%,另外含有少量 DNA,这些 DNA 对于维持核基质的三维网络完整性十分重要。组成核基质的蛋白质成分较复杂,有数十种之多,多数是非组蛋白性的纤维蛋白。这些蛋白大致可分为两类,一类是核基质蛋白,另一类是功能性核基质结合蛋白,这些结合蛋白与核基质蛋白质一起共同完成核基质的生物学功能,结合蛋白大致可分 4 种类型:与核基质结合的酶,细胞调控蛋白,RNA、病毒蛋白。

(二)核基质的功能

核基质在 DNA 复制、基因表达、染色体构建以及细胞分裂、分化等生命活动中起重要作用。

1. *核基质与 DNA 复制*

DNA 袢环是锚定在核基质上的,而且,新合成的 DNA 90%结合在核基质上。通过电镜放射自显影的实验表明,DNA 复制的位置是在核基质上。一个袢环可能有几个复制起始点,但只有起始点结合到核基质上时,DNA 合成才能开始。DNA 袢环与 DNA 复制的有关酶和因子锚定在核基底上,形成 DNA 复制体进行 DNA 复制,因此,核基质是 DNA 复制的空间支架。

2. 核基质与基因表达

实验表明 RNA 的合成是在核基质上进行的，核基质上有 RNA 聚合酶的结合位点，具有转录活性的基因结合在核基质上，基因只有与核基质结合才能被转录。

3. 核基质与在 hnRNA 的加工

核基质可能是细胞核内 hnRNA 的加工场所。hnRNA 上的 PolyA 区可能是 hnRNA 在核基质中的附着点。

4. 核基质与染色体构建

核基质可能对于间期核内 DNA 有规律的空间构型起着维系和支架的作用，参与 DNA 超螺旋化的稳定和高序化过程。

5. 核基质与病毒复制

病毒是最简单的生命体，它们的生命活动都是依赖宿主细胞进行的。病毒基因的复制，转录和翻译都依赖宿主细胞的结构及能量供应，必须依赖核基质。如单纯疱疹病毒的核壳体是在核基质上进行装配的；腺体病毒的核内 DNA 的复制与装配过程也与核基质有关。

（三）核基质与细胞癌变

细胞癌变与核基质异常紧密相关，当致癌物质进入细胞核内后，可以结合在核基质上，通过影响核基质，从而导致细胞恶性改变。如 α－苯甲芘就是结合在 DNA 与核基质相结合的位点或相近的区域，而影响了核内 DNA 的复制、转录。

第三节　染　色　体

一、染色质与染色体的概念

（一）定义

染色质（chromatin）和染色体（chromosome）是遗传物质在细胞内的存在形式，能被碱性染料染色，是由 DNA、组蛋白、非组蛋白及 RNA 等组成的核蛋白复合体，是基因的载体，是同一种物质在细胞周期不同时期中所表现的不同构象。

染色质存在于间期细胞核，呈分散、伸展的细丝网状结构，形态不规则。在细胞进入有丝分裂期后，染色质高度螺旋化、折叠、盘曲形成特殊的短棒状结构即为染色体。

（二）分类

根据间期核内染色质的形态差异，可将染色质分为常染色质（euchromatin）和异染色质（heterochromatin）两种。

1. 常染色质

常染色质是间期核内纤维折叠压缩程度低，处于伸展状态的那部分染色质，染色时不

易着色，在电镜下呈浅亮区。构成常染色质的 DNA 处于伸展，分散状态，主要是单一序列和中度重复序列 DNA，如组蛋白基因和 tRNA 基因等。在一定条件下可进行复制和转录，经常处于功能活跃状态。

2. 异染色质

异染色质是指间期核内呈凝集状态，染色很深的团块状结构，多分布于核的内表面，在细胞分裂期位于染色体的着色粒，端粒或染色体臂的常染色质之间。

异染色质 DNA 分子与组蛋白结合紧密，高度螺旋折叠，一般处于静止状态，不转录或转录活性质。

异染色质可分为兼性染色质（facul ta tiveheterochromatin ）和结构异染色质（constitntive heterochromatirs）。结构异染色质是指所有细胞类型的全部发育阶段中都处于凝集状态的染色质，多位于染色体的端粒和着丝粒区或次缢痕等部位，由高度重复的 DNA 序列组成，是异染色质的主要类型。它具有显著的遗传惰性，不转录，也不编码，且比常染色质晚复制，早凝缩。兼性异染色质是在细胞的一定发育阶段，由原来的常染色质失去转录活性而转变成凝集状态的异染色质。如人体女性体细胞中的两条 X 染色体在胚胎发育早期都是有活性的，约在胚胎发育第 16 天，其中一条染色体失活，在核膜内缘形成一个高度、凝集的浓染色小体，称 X 小体或巴氏小体(Barr body)，可以用于性别鉴定。

二、染色体的化学成分

染色体的化学成分主要是 DNA 组蛋白、非组蛋白和 RNA 等。其中组蛋白（碱性蛋白）和 DNA 的含量比较稳定，两者的比例接近 1∶1。而 RNA 和非组蛋白的含量又随细胞生理状态的不同而改变，RNA 的含量很少。

表 5—3 染色体的化学组成

成 分	含 量
DNA	1
组蛋白	1
非组蛋白	0.5～1.5
RNA	0.05～0.1

(一)DNA

DNA 是染色质的主要组分，携带有大量的遗传信息，含量和性质稳定。真核细胞单倍染色体组中所含有的全部遗传信息称 1 个基因组（genome），所含 DNA 量称为有机体的 C 值，以 pg 表示（picogram, $1pg=10^{-12}g$），C 值反映基因组的大小。人的 C 值为 3.5pg，果蝇为 0.14pg，小鼠为 3.5pg。基因组中的遗传信息主要包括结构基因和调控基因两类。结构基因负责编码蛋白质的氨基酸序列，以三联密码方式进行编码，巧妙地解决了在有限的小空间储存大量遗传信息的矛盾，大运占基因组的 10%～15%。调控基因可以调控结构基因在不同细胞周期、个体发育的不同阶段、不同的组织细胞中严格按照时空

顺序以一定的表达强度选择性的表达。

遗传信息蕴藏在 DNA 分子的核苷酸序列之中。不同的核苷酸序列组成不同的信息,具有不同的功能。真核细胞的染色体 DNA 序列可分为 3 种类型。

1. *单一序列*

单一序列(unigue sequence)又称非重复序列,在一个基因组中仅有一个或几个拷贝。大多数编码蛋白质(酶)的结构基因属于这种结构形式,在人的基因组中,单一序列约占 60%～65%,负责编码细胞内绝大多数的结构蛋白和酶。

2. *中度重复序列*

中度重复序列(middle repetitive sequence)重复次数在 10^4～10^5之间,序列长度由几百个列到几千个碱基对不等,占基因组的 15%～20%。中度重复序列多数是不编码的序列,构成基因内和基因间的间隔序列,在基因调控中起作用,涉及 DNA 复制,RNA 转录及转录后加工等方面。也有一些具有编码功能的基因,如 rRNA 基因、tRNA 基因、组蛋白基因、核糖体蛋白的基因等,这些基因往往在染色体上串联排列,形成基因簇。

3. *高度重复序列*

高度重复序列(highly repetitive seguence)的长度较短,重复次数超过 10^5 以上,多由长度 6～200bp 的简单序列组成基本单元,约占基因组的 10%～25%,在染色体的端粒和着丝粒中有高度重复序列存在,有的散在分布,有的串联重复,均不能转录,但构成结构基因间隔,维系染色体结构,与减数分裂中同源染色体联会配对有关。

(二)组蛋白

组蛋白(histone)是真核细胞染色质的主要结构蛋白质,富含带正电荷的精氨酸和赖氨酸等碱性氨基酸,属碱性蛋白质。按其精氨酸/赖氨酸的比例,用聚丙烯酰胺凝胶电泳,可以分离为 5 种:H_1、H_2A、H_2B、H_3、H_4。几乎所有的真核细胞都含有这 5 种组蛋白,但也有例外,在鱼类和鸟类的红细胞中,H_3被 H_5取代。除 H_1外,其他四种组蛋白参与组成核小体核心颗粒,没有种属和组织特异性,在进化上高度保守(表 5－4)。组蛋白可以和酸性的 DNA 紧密结合,对维持染色质结构和功能的稳定性起关键作用。组蛋白与 DNA 结合,可抑制 DNA 的复制和转录。

表 5－4　组蛋白的分类特性

种类	氨酸/精氨酸	氨基酸种基数	分子质量(KD)	变型值	存在 P 位及结构作用
H_1	29.00	215	23.0	广泛	存在于连接线上,锁定核小体及参与高一层次的包装
H_2A	1.22	129	14.0	保守	存在于核心颗粒形成核小体
H_2B	2.66	125	13.8	保守	存在于核心颗粒,形成核小体
H_3	0.77	135	15.3	高度保守	存在于核心颗粒,形成核小体
H_4	0.79	102	11.3	高度保守	存在于核心颗粒,形成核小体

(三)非组蛋白

非组蛋白(non－histone)是染色质中除组蛋白以外的所有蛋白质的统称,富含天冬

氨酸和谷氨酸等酸性氨基酸，属于酸性蛋白质，带负电荷。非组蛋白可识别染色体上的高度保守的特异蛋白序列并与之结合，故又称序列持异性 DNA 结合蛋白。非组蛋白的数量较少，但种类多，约有 500 多种。分子量一般在 15～100kD。

非组蛋白的主要功能：

1. *参与染色体的构建*

非组蛋白对 DNA 的结构域起到组织作用，在染色体结构的"袢环"模型中，DNA 袢环停泊在非组蛋白的支架上，构建成染色质的高级结构。

2. *启动 DNA 的复制*

非组蛋白的组分中含有启动蛋白，DNA 聚合酶，引物酶等，它们以复合物形式结合在 DNA 分子片段上，启动和推进 DNA 分子的复制。

3. *调控基因的转录*

有的非组蛋白是转录活动的调控因子，与基因的选择性表达有关。非组蛋白作用于一段特异 DNA 分子上，启动和推进 DNA 分子的复制。

4. RNA

染色质中 RNA 含量很少，且在不同物种中含量变化较大，大部分是所合成的各类 RNA 前体。

三、染色质的基本结构单位——核小体

核小体(nucleosomt)是染色质的基本结构单位，核小体相互串联而形成染色质，核小体进一步压缩后形成更高级的结构。

核小体的结构比较复杂，每个核小体单位包括一个组蛋白八聚体(组蛋白核心，core)和 200bp 左右的 DNA 超螺旋以及一个分子的组蛋白 H_1。构成核小体核心结构的组蛋白八聚体，相对分子量是 100×10^3，由四个二聚体构成，即 H_2A、H_2B、H_3、H_4 各 2 分子聚合成皮球形结构，DNA 分子在八聚外表面缠绕 1.75 圈(146bp)，即形成核小体。组蛋白八聚体的组成由 H_3 和 H_4 各 2 个分子形成四聚体作为轴心，H_2A 和 H_2B 形成 2 个二聚体排列于四聚体的两侧。

在两个核小体之间有平均大小约为 60bp 的连接 DNA(line DNA)片段，因此，在染色质中平均每 200 个 bp 即出现一个核小体。人体细胞 6×10^9 bp 的 DNA 含有 3×10^7 个核小体。一个 DNA 分子连接的核小体，形成直径 10nm 的串珠状结构(图 5—8)。

在有组蛋白 H_1 存在的情况下，直径 10nm 的串珠状核小体结构螺旋缠绕，每个核小体以窄的一面向外，6 个核小体绕成一个螺旋，形成一个外径 30nm，内径 10nm 的螺旋管，它是染色包装的二级结构 30nm 的螺线管进一步盘旋，形成圆筒状结构，管的直径达 400nm，形成染色质的三级结构——超螺线管，超螺线管经过再一次折叠可以形成染色单体。在染色单体的形成过程中，DNA 长度被逐级压缩，长度压缩了大约 8 000～10 000 倍(图 5—9)。

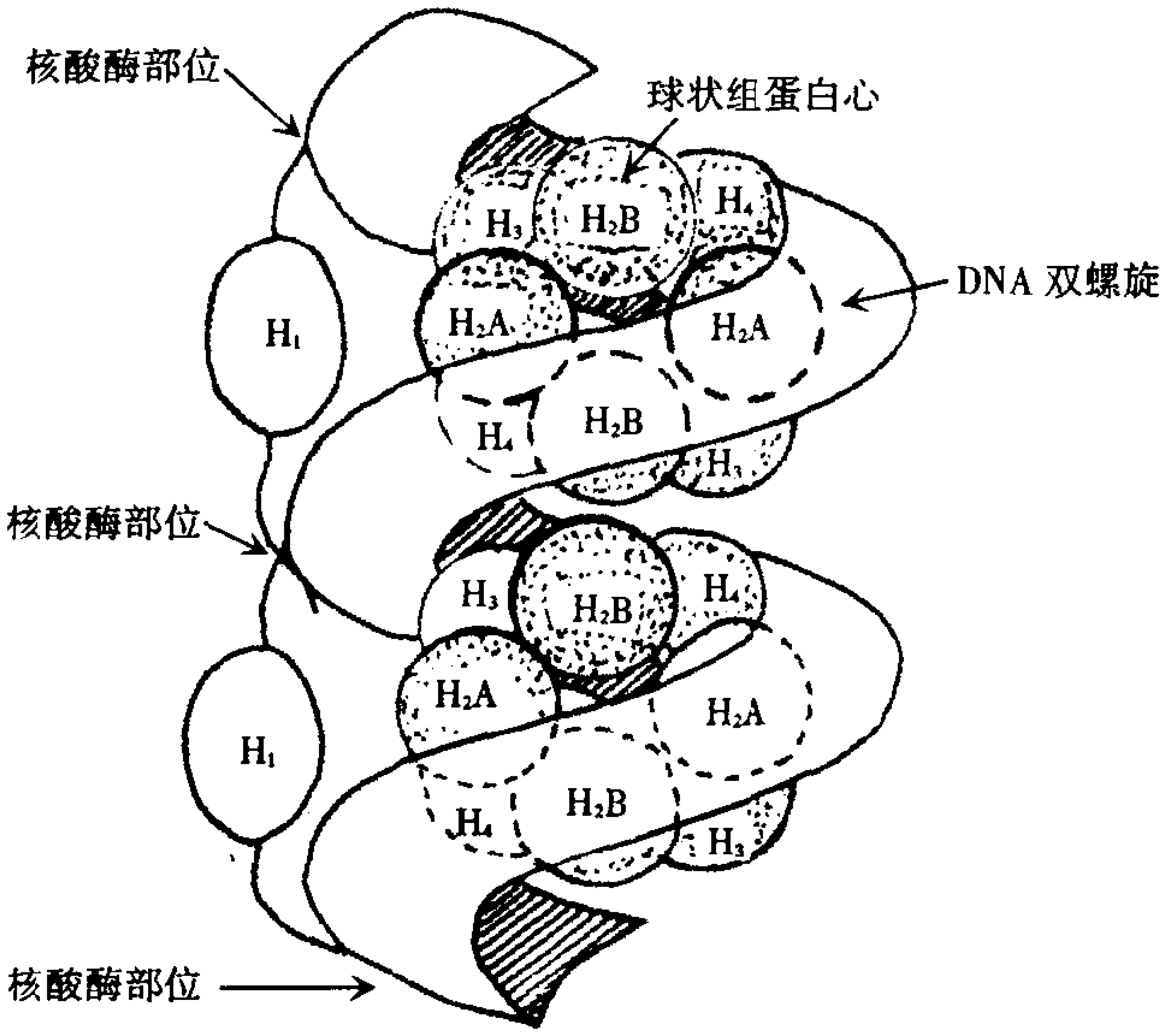


图 5－8　核小体结构模型

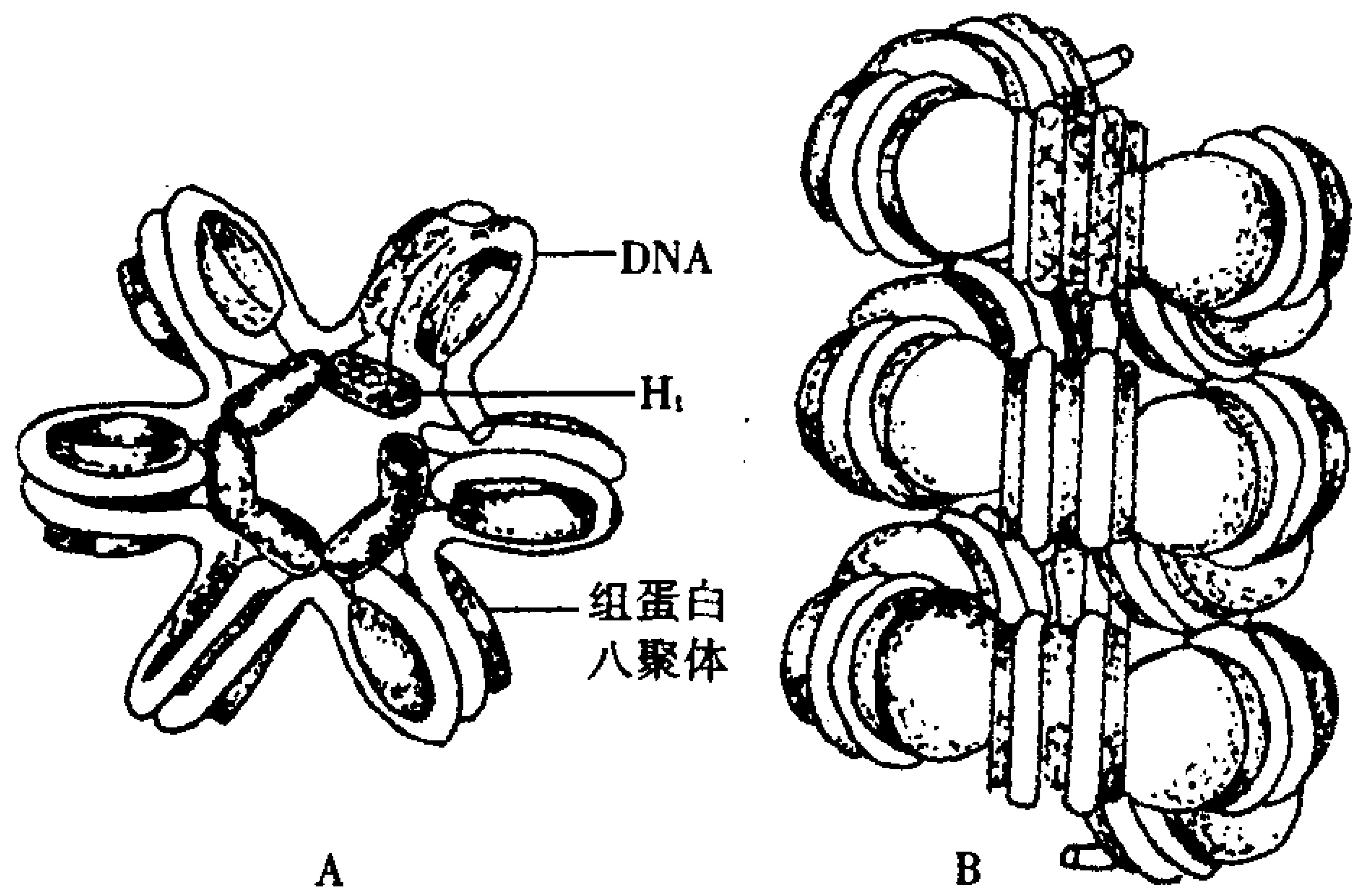


图 5－9　螺线管模型

A. 顶面观；B. 侧面观

四、染色体的形态结构

（一）染色体的一般形态结构

在细胞有丝分裂中期，染色质高度螺旋化，凝集形成光学显微镜下具有明显形态特征的染色体。不同生物体的染色体常具有不同的大小、数目和形态。中期染色体各部的主要结构如下：

1. 染色单体(chromatid)

在细胞有丝分裂中期，每个染色体都由两条姐妹染色单体组成，每一条单体是一条

DNA 双链经过盘曲折叠形成，它们在着丝粒处相连。在细胞分裂后期，分别由纺缍丝牵引移向细胞两极，形成新的细胞(图 5—10)。

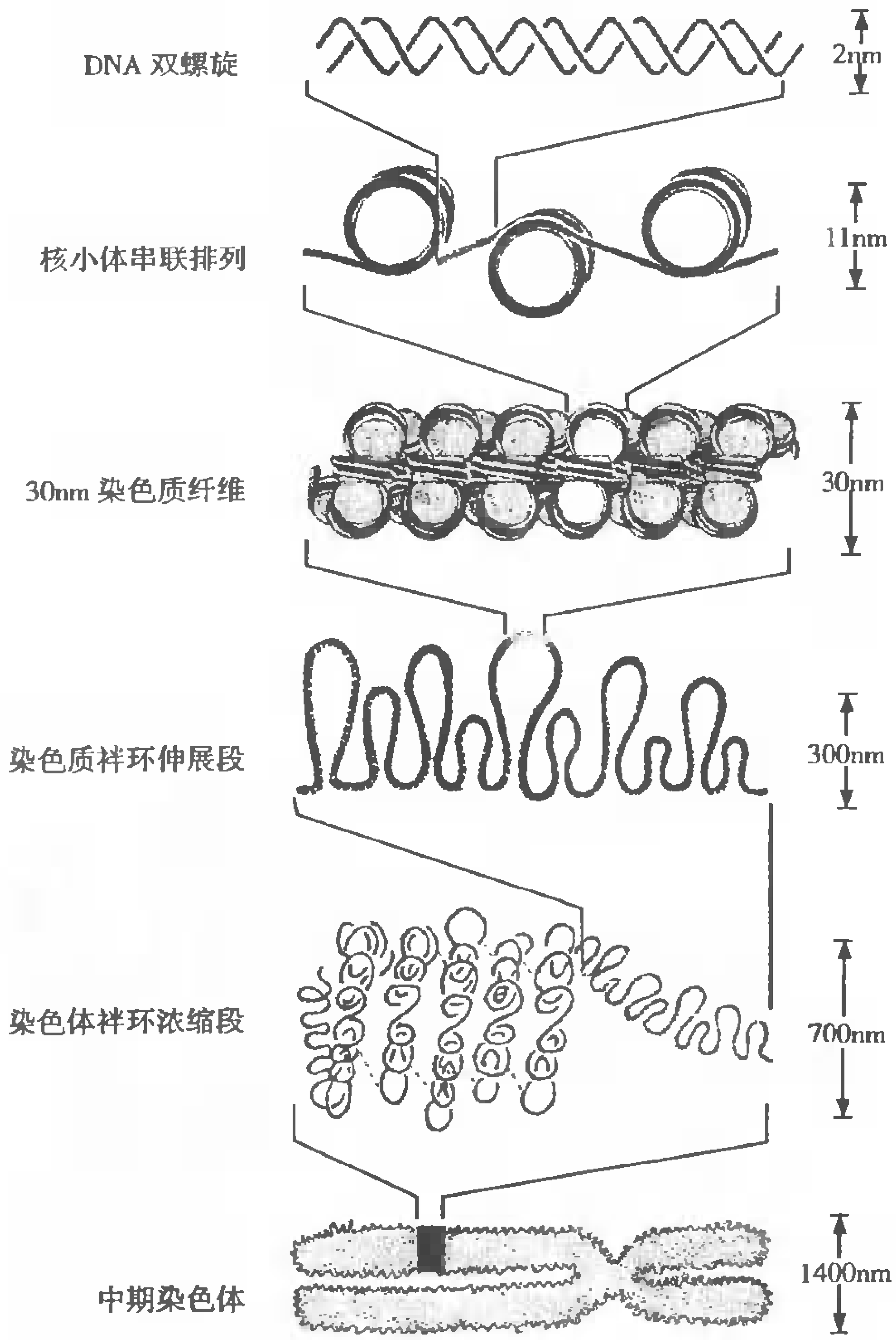


图 5—10 染色体袢环结构模型

2. 着丝粒(centromere)与主缢痕(primary constriction)

在两条姐妹染色单体(sister chromatid)相连处，有一个内凹陷的缢痕，称为主缢痕，光镜下相对不着色。着丝粒处于主缢痕的内部，是主缢痕的染色质部位(图 5—11)。电镜下可见主缢痕两侧有一对三层结构的特化部位，称为动粒(Kinetochore)。

动粒可分为外、中、内三层，外层电子密度中等，厚约 30～40nm；中层电子密度低，最透明，为无结构的亮区，厚约 15～60nm，电子密度高，为颗粒状结构，厚约 15～40nm；动粒是纺锤体微管附着之处，它与细胞分裂过程中染色体的运动密切相关。目前的研究表明，着丝粒是染色单体中一段高度重复的 DNA 序列，该序列不与组蛋白结合，而与其他蛋白结合形成动粒。

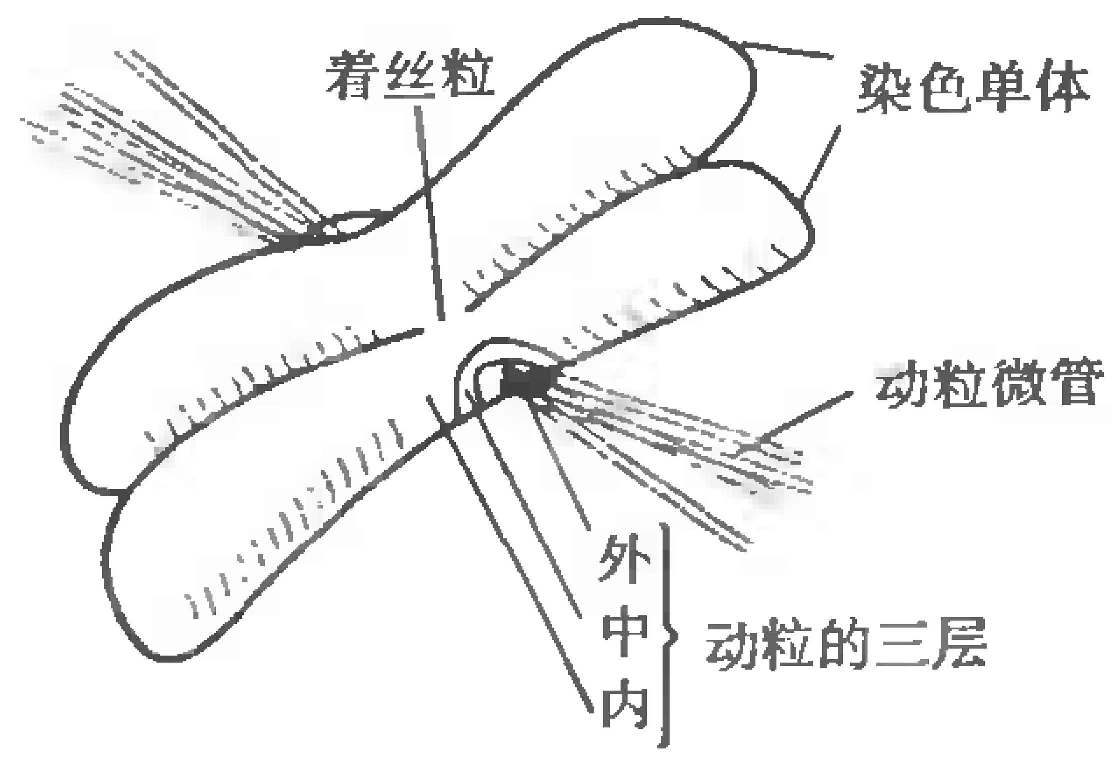


图 5—11　中期染色体上动粒与着丝粒模式图

着丝粒连接两个染色单体，并将染色单体分为两臂：短臂(p)和长臂(q)。根据着丝粒在染色体上所处的位置(图 5—12)，可将中期染色体分为 4 种类型：中着丝粒染色体(metacentric chromosome)两臂长度相等或大致相等；近中着丝粒染色体(submetacentric chromosome)；近端着丝粒染色体(acrocentric chromosome)具有微小短臂(图 5—13)；端着丝粒染色体(telocentric chromosome)。

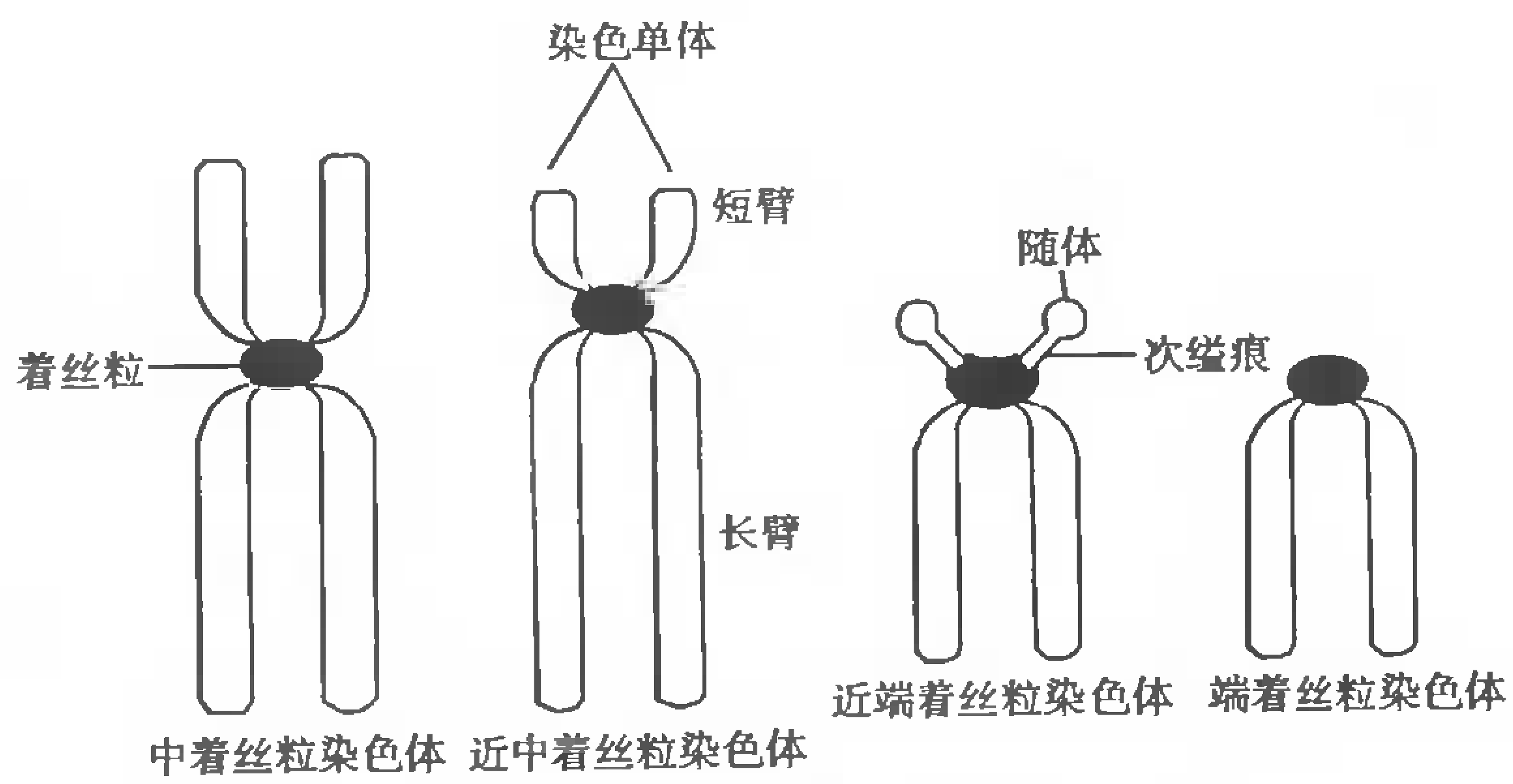


图 5—12　根据着丝粒位置对染色体的分类

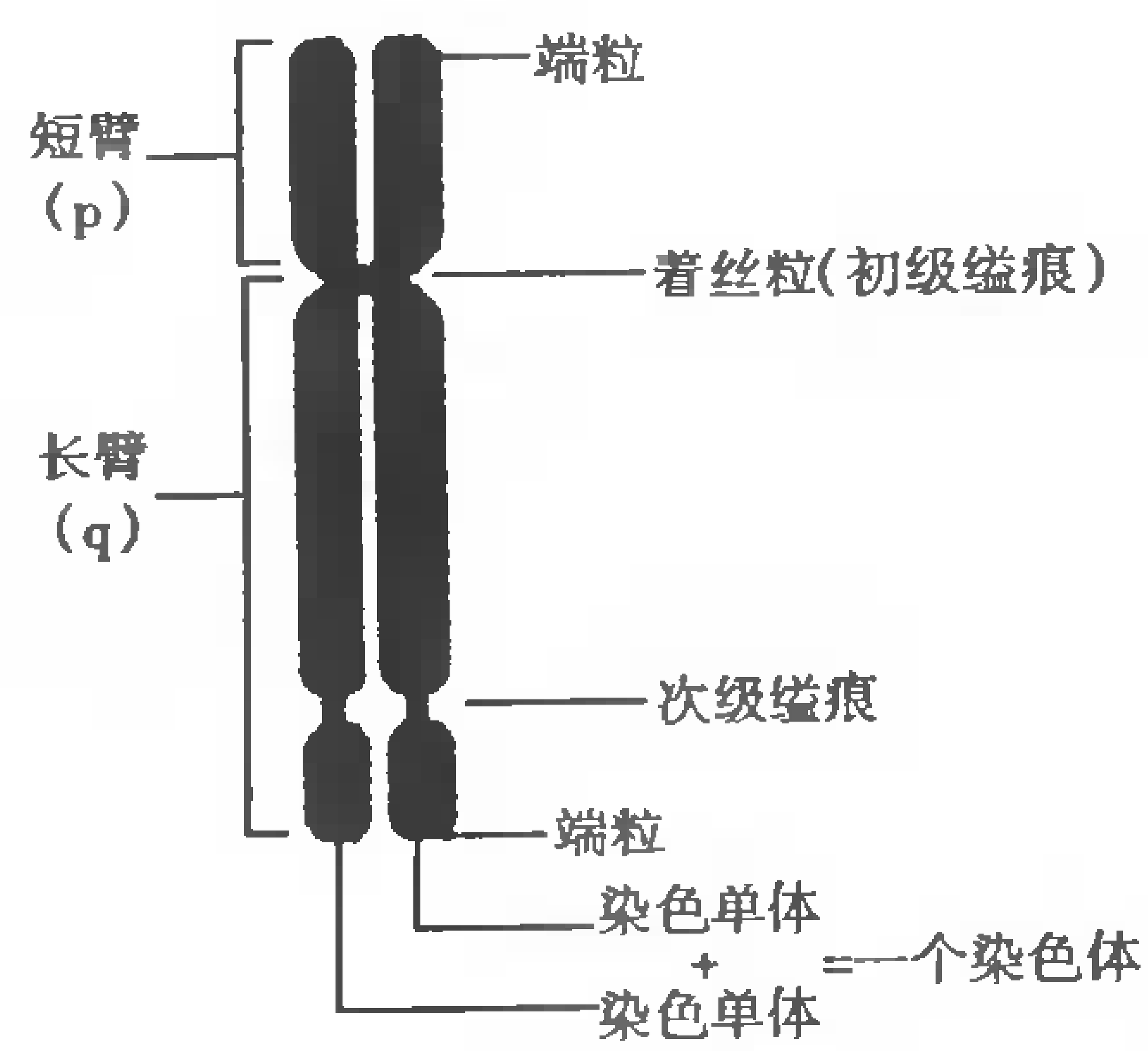


图 5—13　中期染色体模式图

3. 次缢痕(secondary constriction)和随体(satellite)

除主缢痕外,在染色体上其他的染色缢缩部位称次缢痕。它的数目、位置和大小是某些染色体所特有的形态特征,因此也可以作为鉴定染色体的标记。

随体是位于染色体末端的球形染色体节段,通过次缢痕区与染色体主体部分相连,尤如染色体的小卫星。随体主要由异染色质组成,是高度重复的 DNA 序列,不具有常染色质所具有的功能活性。它是识别染色体的重要形态特征之一,有随体的染色体称为 sat 染色体。在人类的染色体中,随体位于第 13、14、15、21、22 号染色体。

4. 核仁组织区(nucleotar organizing region, NOR)

位于染色体的次缢痕部位,但并非所有次缢痕都是 NOR。染色体核仁组织区是 rRNA 基因所在部位(5srRNA 基因除外),一个真核细胞中至少有一对染色体具有核仁组织区,没有核仁组织区的细胞不能成活。核仁组织区与间期细胞核仁形成有关,它主要是组织核仁,一个核仁组织区可以组织一个核仁,因核仁极易发生融合,所以常常见到核仁数目常少于核仁组织区数目的现象。

5. 端粒(telomere)

端粒是存在于染色体末端的特化部位。通常由一简单重复的序列组成,进化上高度保守,人体细胞中序列为 GGGTAA,串联重复 500～3 000 次,序列长度在 2kb 到 20kb 之间不等。其生物学作用在于维持染色体的稳定,防止染色体末端的彼此粘着。端粒使染色体具有极性,保证其在细胞周期中的正常功能。正常染色体每复制一次,端粒序列减少 50～100 个 bp,因而,端粒也被称为细胞的生命钟,当端粒缩短到一定程度,即是细胞衰老的标志。肿瘤细胞具有端粒酶活性,可进行端粒的合成,表现出无限繁殖特性。

(二) 巨大染色体

在有些生物的发育阶段的细胞中,有一些体积很大的特殊的染色体包括多线染色体(polytene chromosome)和灯刷染色体(lampbrush chromosome),这两种染色体称为巨大染色体(giant chromosome)。

1. 多线染色体

多线染色体来源于核内有丝分裂,也就是核内 DNA 多次复制,单细胞不分裂,产生的子染色体并行排列,同时,体细胞内同源染色体配对,紧密结合在一起,阻止染色质纤维的进一步聚缩,形成体积很大的染色体。多线化的细胞处于永久期间,体积相应增大。

2. 灯刷染色体

灯刷染色体普遍处在于动物界的卵母细胞中,尤以两栖类卵母细胞最典型。灯刷染色体是卵母细胞进行减数分裂时停留在双线期的染色体,是一个二价体,有四条染色单体,同源染色体此时还没有完全解除连会,有几处交叉。灯刷染色体合成的 RNA 主要为前体 mRNA,有些 mRNA 可以翻译成蛋白质,有些与蛋白质结合,暂不翻译,储存在卵母细胞中。

五、染色体 DNA 的关键序列

一条染色体在细胞世代中确保染色体的复制和稳定遗传,染色体起码应具备三个关

键序列：一个是 DNA 复制起点序列，确保染色体在细胞周期中能够自我复制，维持染色体在细胞世代传递中的连续性；一个是着丝粒 DNA 序列，使细胞分裂时已完成复制的染色体能平均分配到子细胞中；另一个是端粒 DNA 序列，保持染色体的独立性和稳定性。构成染色体的这三种关键序列(key sequence)称为染色体 DNA 的功能元体。

近年来采用分子克隆技术把真核细胞染色体的复制起点、着丝粒和端粒这三种 DNA 关键序列分别克隆成功，并把它们互相搭配或改造而构成所谓"人造微小染色体"(artificial minichromosome)。

(1)自主复制 DNA 序列(autonomously replicating DNA sequence, ARS)根据不同来源的 ARS 的 DNA 序列分析，发现它们都具有一段 11～14bp 的同源性很高的富含 AT 的共有序列(couseusus sequence)，同时证明这段共有序列及其上、下游各 200bp 左右的区域是维持 ARS 功能所必需的。现在已利用双向电泳定位复制起点的技术，直接证明了 ARS 在质粒以及酵母染色体上与复制起点(veplieation origin)共定位的现象。绝大多数真核细胞的染色体含有多个复制起点，以确保全染色体快速复制。现在还没有确定真核生物的复制起点的 DNA 序列是否具有固定模式，但大多包含一个富含 AT 的序列(图 5—14)。

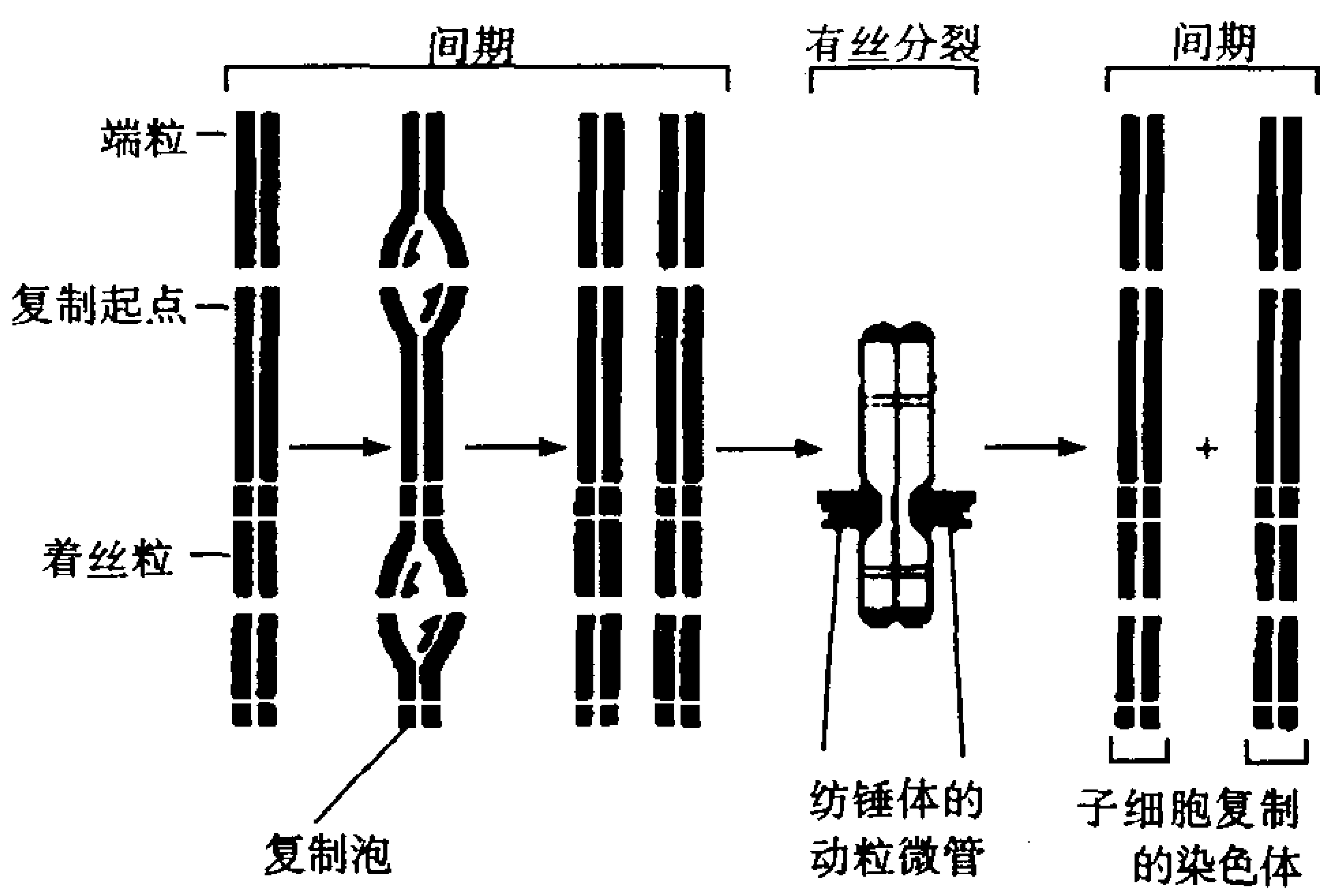


图 5—14 真核细胞染色体的三种功能元件示意图

(2)着丝粒 DNA 序列(centromer DNA sequence, CEN)根据不同来源的 CEN 序列分析，发现它们的共同特点是有两个彼此相邻的核心区，一个是 80～90bp 的 AT 区，另一个是 11bp 的保守区。通过 CEN 缺失损伤试验或插人突变试验，发现一但伤及这两个核心区序列，CEN 即表现丧失其生物学功能。

(3)端粒 DNA 序列(telomere DNA sequence, TEL)真核细胞染色体端粒的重复序列，不是染色体 DNA 复制时连续合成的，而是由端粒酶(telomerase)合成后添加到染色体末端。端粒酶是一种核糖核蛋白复合物，具有逆转录酶的性质，以物种专一的内在的 RNA 作模板，把合成的端粒重复序列再加到染色体的末端。

人的生殖系细胞染色体末端比体细胞染色体末端长几千个碱基对，这是因为迄今为止只发现生殖系细胞和部分干细胞里有端粒酶活性，而在所有体细胞里则尚未发现端粒

酶活性。因此，端粒起到细胞分裂计时的作用(图 5－15)。不管是体内还是体外，体细胞每分裂一次，端粒重复序列就缩短一些。表明端粒重复序列的长度与细胞分裂次数和细胞的衰老有关。肿瘤细胞具有表述端粒酶活性的能力，使癌细胞得以无限制地增殖。

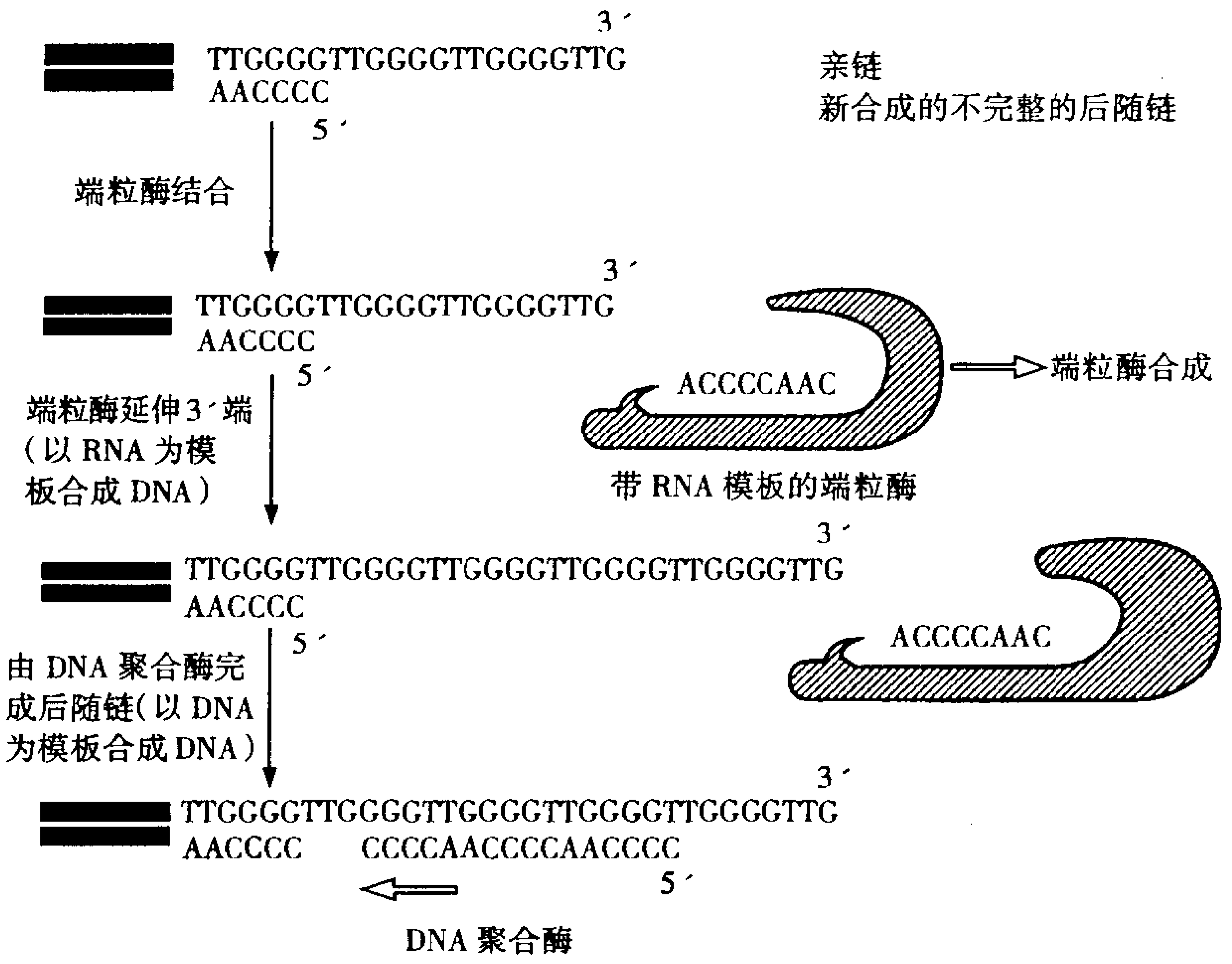


图 5－15　端粒酶的作用

六、核型与染色体显带

生物体内单倍体染色体的组成叫做生物体的基因组(genome)，它代表了一个生物体染色体中储存的全部遗传信息。人体为二倍体生物，拥有两套基因组。每种生物体基因组含有的染色体数目和形态具有明显的特征性，通常将一个物种所特有的染色体数目和每一条染色体所特有的形态特征叫做核型(Karyotype)，它包括染色体的长度、着丝粒的位置、随体的有无、次缢痕的数目及位置、常染色质和异染色质的分布等等。对一组染色体的形态特点进行细胞学研究(在对染色体测量计算的基础上，进行分组、排队、配对等定性和定量的描述)称为核型分析。这一技术在医学上对鉴定染色体疾病、探讨人类遗传病的机制具有重要作用。

1. 人类的正常核型

根据染色体的长度和着丝粒的位置，将人体细胞的 46 条染色体进行配对，顺序排列编号，其中 22 对为男女所共有，称为常染色体(autosome)，编为 1～22 号，并分为 A、B、C、D、E、F、G 七个组，A 组最大，G 组最小；另一对随男女性别而异，称为性染色体(sex chromosome)，女性为 XX 染色体，男性为 XY 染色体。X 染色体较大，为亚中着丝粒染色体，列入 C 组；Y 染色体较小，为近端着丝粒染色体，列入 G 组。正常发育时，具 Y 染色体的个体发育为男性，无 Y 染色体的个体发育为女性。人类各组染色体的形态特征见表 5－5。

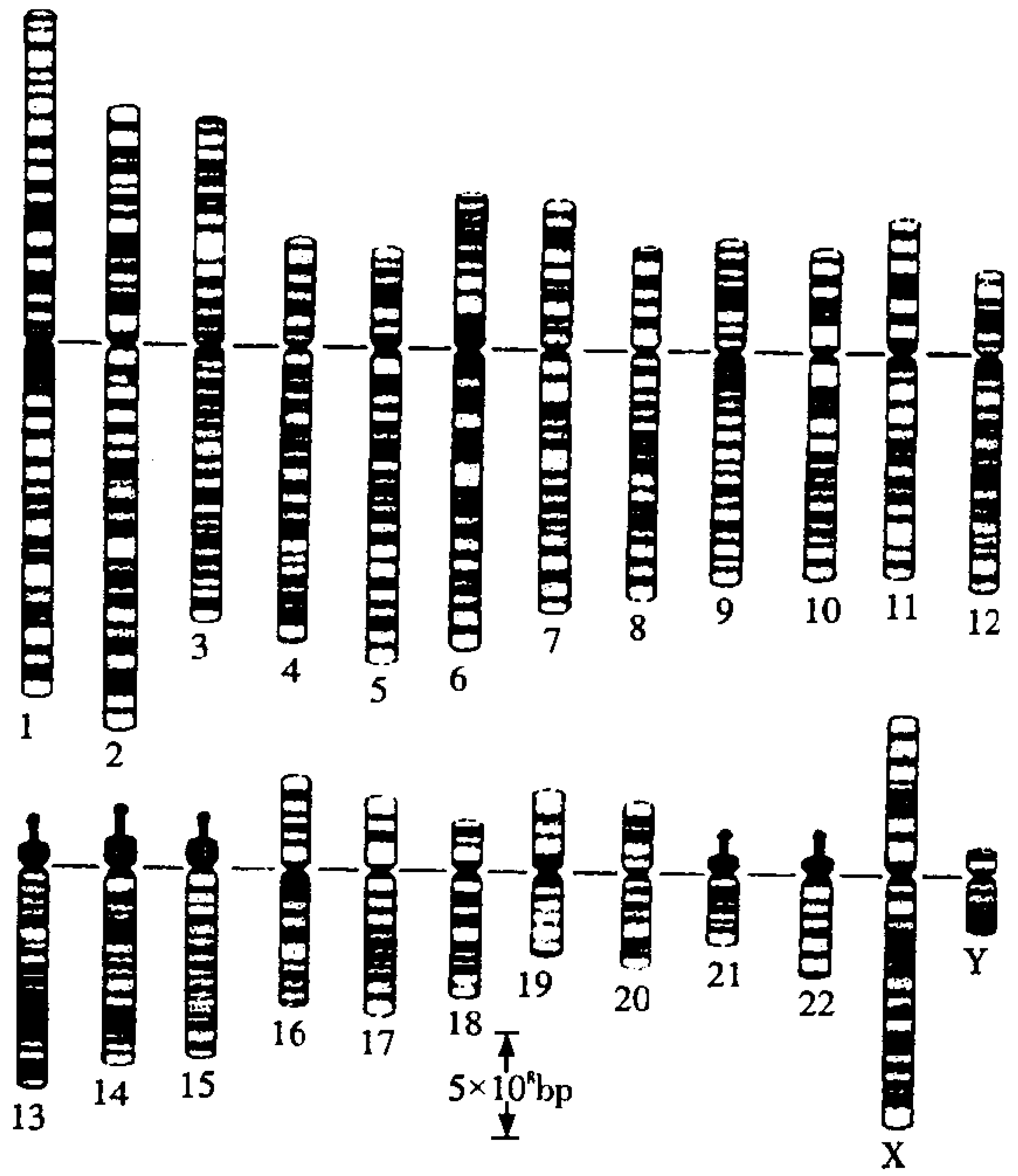


图 5—16 正常男人显带核型模式图

正常女性核型描述为 46,XX。正常男性核型描述为 46,XY。在核型中每对染色体一条来自父方的精子,一条来自母方的卵子,在形态结构、大小上基本相同,称为同源染色体(homologous chromosome),而不同对的染色体彼此称为非同源染色体(non—homologous chromosome)。

表 5—5 人类核型分组与各组染色体形态特征(非显带)

组号	染色体号	大小	着丝粒位置	次缢痕	随体	组内鉴别程度
A	1～3	最大	中(1 号、3 号) 亚中(2 号)	1 号常见	无	可鉴别
B	4～5	次大	亚中		无	难鉴别
C	6～12	中等	亚中	9 号常见	无	难鉴别(X 位 6、7 号或 7、8 号之间)
D	13～15	中等	近端	16 号常见	有	难鉴别
E	16～18	小	中(16 号) 亚中(17 号、18 号)	16 号常见	无	可鉴别
F	19～20	次小	中		无	难鉴别
G	21～22	Y 最小	近端		有(21、22 号)	难鉴别(21、22 号) 可鉴别(Y 两长臂平行靠拢)

上述人类非显带染色体核型是指应用常规染色的方法所得到的染色体标本。染色体除着丝粒和次缢痕外,整条染色体着色均匀,因此在正常核型外,除 A 组和 G 组外,级内

各号染色体均难以鉴别。

2. 染色体显带技术

20 世纪 60 年代末至 70 年代，染色体显带新技术的问世和发展，使染色体的研究跨入了一个新纪元。

染色体显带技术是指染色体经过一定程序处理，并用特定染料染色后，其长轴显现出明暗或深浅相间的横形带纹的显带技术。通过显带技术，使各号染色体都显现出独特的带纹，这就构成了每条染色体的带型。

首先建立的染色体显带技术是 Q 带技术。Q 带技术即喹吖因荧光染色技术，显示中期染色体经氮芥喹吖因或双盐酸喹吖因染色以后，在紫外线照射下呈现出荧光亮带和暗带。一般富含 AT 碱基的 DNA 区段表现为亮带，富含 GC 碱基的 DNA 区段表现为暗带。将中期染色体制片经胰酶或碱、热、尿素，去污剂等处理后再用 Giemsa 染料染色后所呈现的染色体区带。一般来说，G 带与 Q 带相符，但也有例外，如 Q 带显示的人 Y 染色体的特异荧光，在 G 带带型上并不出现。

R 带是指中期染色体经磷酸盐缓冲液保温处理，以吖啶橙或 Giemsa 染色后所显示的带型，和 G 带明暗相间带型正好相反，所以又称反带(reverse bands)。

C 带主要显示着丝粒结构异染色质，及其他染色体区段的异染色质部分。

T 带又称末端带(terminal bands)，是染色体端粒部位经吖啶橙染色后所呈现的区带，在分析染色体末端结构畸变时有用。

N 带又称 Ag—As 染色法，主要用于核仁组织表区的酸性蛋白质的染色。

染色体显带技术最重要的应用就是明确鉴别一个核型中的任何一条染色体，乃至某一个易位片段。同时显带技术也用于染色体基因定位和研究物种的核型进化及可能的进化机制，如染色体着丝粒的罗伯逊式融合(Robertsonian fusion)与染色体着丝粒的罗伯逊式断裂(Robertsonian fission)。

七、细胞核与疾病

细胞核是遗传信息储存、复制和表达的重要结构，是细胞核生命活动的控制中心，它通过调控基因的复制、转录和加工影响细胞的生化代谢活动、能量转换、物资运输、信息传递和细胞的增殖、分化、衰老、死亡等生物学行为。细胞核的结构和功能异常经常会导致各种疾病。特别是在发生癌变的细胞中可观察到明显的核形态改变。

(一)细胞核形态异常与肿瘤

与正常细胞相比，肿瘤细胞通常具有较大的细胞核，较高的核质比，核结构呈异型性，表现为核外形不规则，核表面突出或向内凹陷，核分叶，核出芽，核呈桑椹状或弯月形等。染色质多聚集在近核膜处，并呈粗颗粒状，大小不等，分布不均匀。核仁呈高 rRNA 转录活性，表现为体积增大，数目增多，反映出肿瘤细胞代谢活跃，生长旺盛的特点。同时，构成染色质的组蛋白磷酸化程度增加，使分子中赖氨酸所带电荷改变，降低与 DNA 的结合，促进转录。此外，由于进行频繁的物质转运，核孔数目显著增加。

（二）染色体异常与染色体病

染色体异常被认为是肿瘤细胞的一大特征，几乎所有的肿瘤细胞都有染色体的畸变，包括数目异常和结构异常。肿瘤细胞染色体的数目偏离正常的二倍体，出现超二倍体，亚二倍体及多倍体。例如，人的正常生殖细胞含 23 条染色体(n)，正常体细胞含 46 条染色体(2n)，如果染色体数目整倍增加，会出现多倍体，诸如 3 倍体、4 倍体等，3 倍体细胞中含 69 条染色体，4 倍体细胞含 92 条染色体，这两种情况多发生在自然流产的胚胎中，约占自然流产的 22%。形态不规则，表现为易位、重复、倒位、缺失、环状等。染色体畸变所引起的疾病常见的有 14/21 易位型先天愚型、猫叫综合征等。

思　考　题

1. 试述核膜的结构和功能。
2. 核仁的结构和功能有哪些？
3. 核机制的结构有哪些？有何功能？
4. 简述染色质的化学组成和功能。
5. 核小体模型的结构如何？
6. 染色体有哪些关键 DNA 序列？
7. 染色体显带技术有哪几种？各有什么特点？

（杨　进）

第六章

细胞增殖与细胞分化

知识要点

1. 细胞周期的概论，细胞增殖的方式，有丝分裂和减数分裂的过程。
2. 细胞分化的本质及其影响细胞分化的因素，细胞癌变与细胞分化的关系。
3. 干细胞的主要特征，人胚胎干细胞与医学的关系。

细胞增殖是生命的重要特征，细胞通过细胞周期完成分裂，进行增殖以繁衍后代。细胞生长则是以其质量增加为特征。即使人到成年，每秒钟都有数百万细胞的产生，以补偿血细胞、小肠粘膜和皮肤上皮细胞的衰老、死亡和脱落的损失，保持机体细胞数量的相对平衡。生物的创伤愈合、组织再生均依赖于细胞分裂。如以大剂量的电离辐射破坏机体细胞分裂，人及动物不久即死亡。

细胞分裂之前，细胞内的各种大分子需要倍增。在分裂时，一般次要的大分子即使不均匀地分配到两个子细胞中，也不构成对细胞生存的威胁。而作为遗传载体的 DNA，倍增后必须严格地平均分配到两个子细胞中，才能保持细胞遗传的稳定。正是因为在细胞中有一个严格的监控系统，监控着细胞周期运转中每一个环节，并由于特异的细胞分裂机构的存在，此种遗传的稳定，才能得以维持。

本章的重点在于阐述保证细胞平均分裂的各种机构及其调控监视系统的运转。

第一节　细胞周期

一、细胞周期的概述

人类认识有丝分裂已经有 100 多年的历史，由于在分裂期细胞呈现各种奇异的形态变化，而引起科学家的极大注视。那时只知有分裂期和间期，对间期发生的事件还是一无所知。

细胞由一次分裂中期到下一次分裂中期的历程称为细胞周期(cell cycle)。20 世纪 50 年代初，通过^{32}P标记蚕豆根尖细胞及放射自显影的研究，揭示了在细胞间期只有一段时间才有 DNA 的合成，称其为 S 期。由 S 期末到有丝分裂期(M 期)为 G_2 期。从 M 期结束到 S

期开始前称为 G_1 期。细胞在正常情况下，沿着 G_1—S—G_2—M 期的路线运转（图 6—1）。

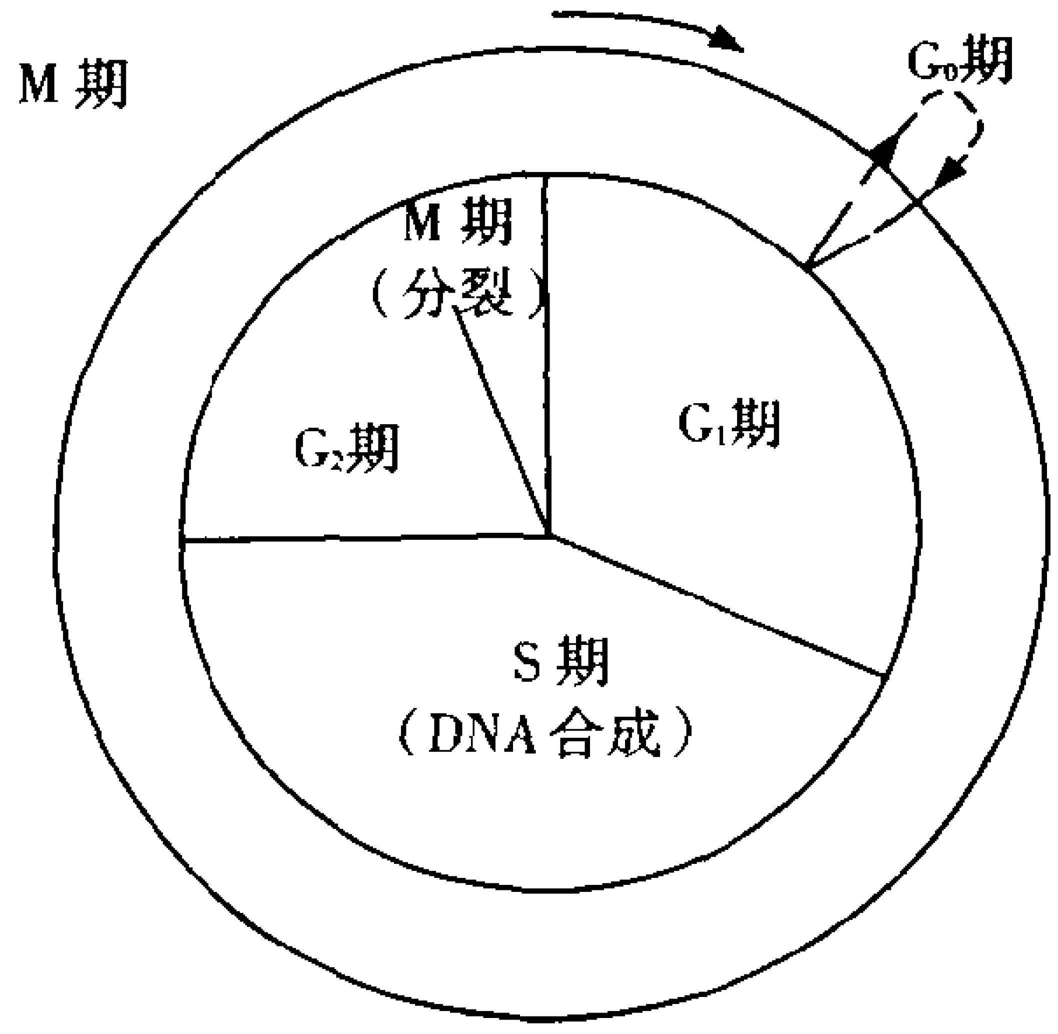


图 6—1　细胞周期的四个连续时期简图

高等动物有机体可视为由一个受精卵发育而来的细胞社会。在胚胎发育过程中，细胞不但在机能上彼此分工，增殖行为也出现差异。从增殖的角度来看，细胞可分为 3 类：连续分裂的细胞、休眠细胞、终端分化细胞又称不分裂细胞。连续分裂的细胞在细胞周期中连续扭转，因而又称之为周期中细胞（cycling cell），小肠绒毛上皮腺窝细胞、表皮基底层细胞、部分骨髓造血细胞等均属于此类。

休眠细胞为暂时脱离细胞周期，不进行增殖，但在适当刺激下可重新进入细胞周期的细胞，如某些肝、肾细胞及大部分骨髓干细胞等，也称作 G_0 期细胞。终端分化细胞是指那些不可逆地脱离细胞周期，丧失分裂能力，但保持生理机能活动的细胞，如神经细胞、肌纤维细胞等。胚胎发育早期（卵裂期）所有细胞均为周期性细胞，以后随着发育成熟，某些细胞进入 G_0 期。有的分化后丧失分裂能力，到成体时只有少数细胞处于增殖状态，它们的增殖仅作为补充丢失的细胞。如表皮细胞 I 不断磨损、脱落、死亡（图 6—2）。

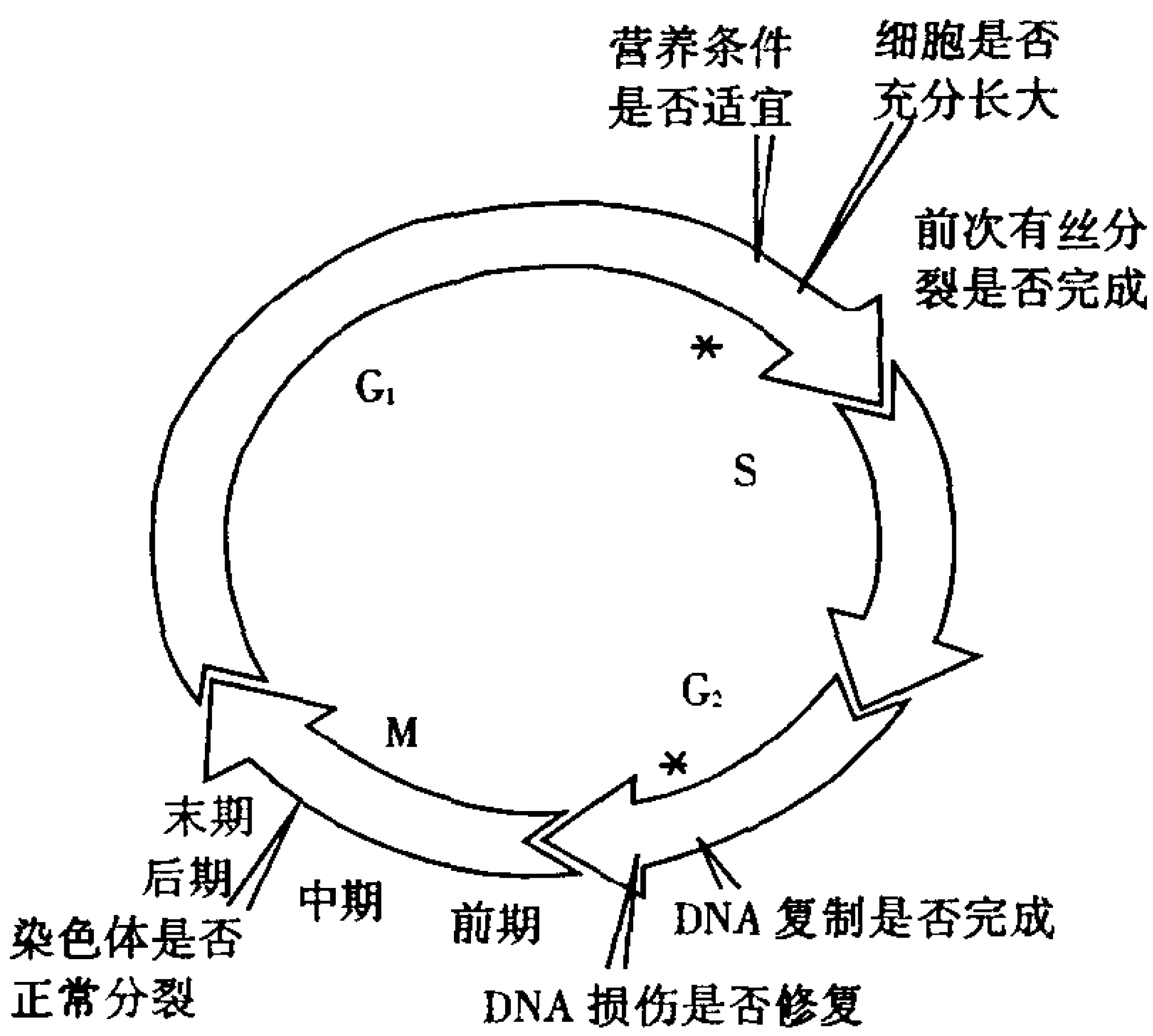


图 6—2　细胞周期的主要控制点

* 表示植物细胞周期的控制点

细胞周期普遍存在于高等生物中，但细胞周期时间在不同生物和不同组织的细胞间可存在较大的差异，为数小时至数年不等（表6—1）。

表6—1 几种动物细胞周期的时间（小时）

细胞类型	T_C	T_{G1}	T_S	T_{G2+M}
人				
结肠上皮细胞	25	9	14	2
直肠上皮细胞	48	33	10	5
胃上皮细胞	24	9	12	3
大鼠				
十二指肠隐窝细胞	10.4	2.2	7.0	1.2
肝细胞	47.5	28.0	16.0	3.5
小鼠				
十二指肠上皮细胞	10.3	1.3	7.5	1.5

二、细胞同步化

（一）细胞同步化的概念

20世纪50年代之后由于细胞周期研究的发展，认识到处于细胞周期不同阶段的细胞，其形态学和生化特性均有所不同，对辐射、药物、病毒的感染、酶诱导的敏感性也均有不同，因而各种细胞同步化（synchronization）的研究方法应运而生。细胞同步化是自然的，或经人为选择或诱导造成的细胞周期同步化。前者称为自然同步化，后者称为人工同步化。经同步化后的细胞具有形态和生化上的相似的特点，这对于细胞周期的动力学以及细胞周期的调控等方面的研究非常有利。自然同步化的细胞群体的研究受到诸多条件的限制，因而迫使学者设计出各种人工同步化方法。人工同步化大致可分为选择同步化和诱导同步化，或两者的结合。

1. 选择同步化

选择同步化又叫有丝分裂摇落法。在体外培养的条件下，细胞处于对数生长期，此时分裂活跃，分裂指数高，分裂细胞变圆、隆起，与培养器的附着性降低。轻加振荡，M期细胞即脱离器皿壁而悬浮于培养液中，倾出培养液贮于4℃冰箱中保存。再加入37℃的新培养液继续培养，经1～2小时，再依上法收集M期细胞，反复上述操作，可获得一定数量的M期细胞。此法特点是细胞不受药物等伤害，同步化程度高，转入37℃中培养即开始同步分裂，缺点是分离的细胞少，对于生化分析常感数量不足。

2. 诱导同步化

诱导同步化又叫化学同步法，是指通过药物的诱导而导致细胞同步化。其优点在于选择不同的诱导物，可得到多种类型的、大量的同步化细胞，但诱导物可能干扰细胞周期正常的进程及调节，则是此法尚需克服的不足。

（1）DNA合成阻断法　利用DNA合成抑制剂，阻断S期细胞中的DNA合成，可使

细胞同步于 S 期。G_1/S—TbR 双阻断法是最常用的方法。向对数生长期的培养细胞的培养基加入过量的 TdR，使其最终浓度达 2.5mmol/l(HeLa 细胞)，这时 DNA 合成基本被抑制，S 期细胞基本不前进，而其他期细胞沿细胞周期运转，最后停止于 G_1/S 处，此为第一次阻断。移去 TdR，洗涤细胞，再加入新鲜培养液，则阻断因素解除，细胞沿周期继续前进。当释放时间大于 T_S时，所有细胞均脱离 S 期。这时再用 TdR 第二次阻断，细胞群体再经过 G_2—M—G_1的时间，细胞被阻断于 G_1/S 交界处的狭窄的区段中。这种阻断方案仅适用于($T_{G1}+T_{G2}-T_M$)>T_S的细胞。此方法的优点是同步化程度高，使用于任何培养系，可将几乎所有的的细胞同步化(图 6—3)。

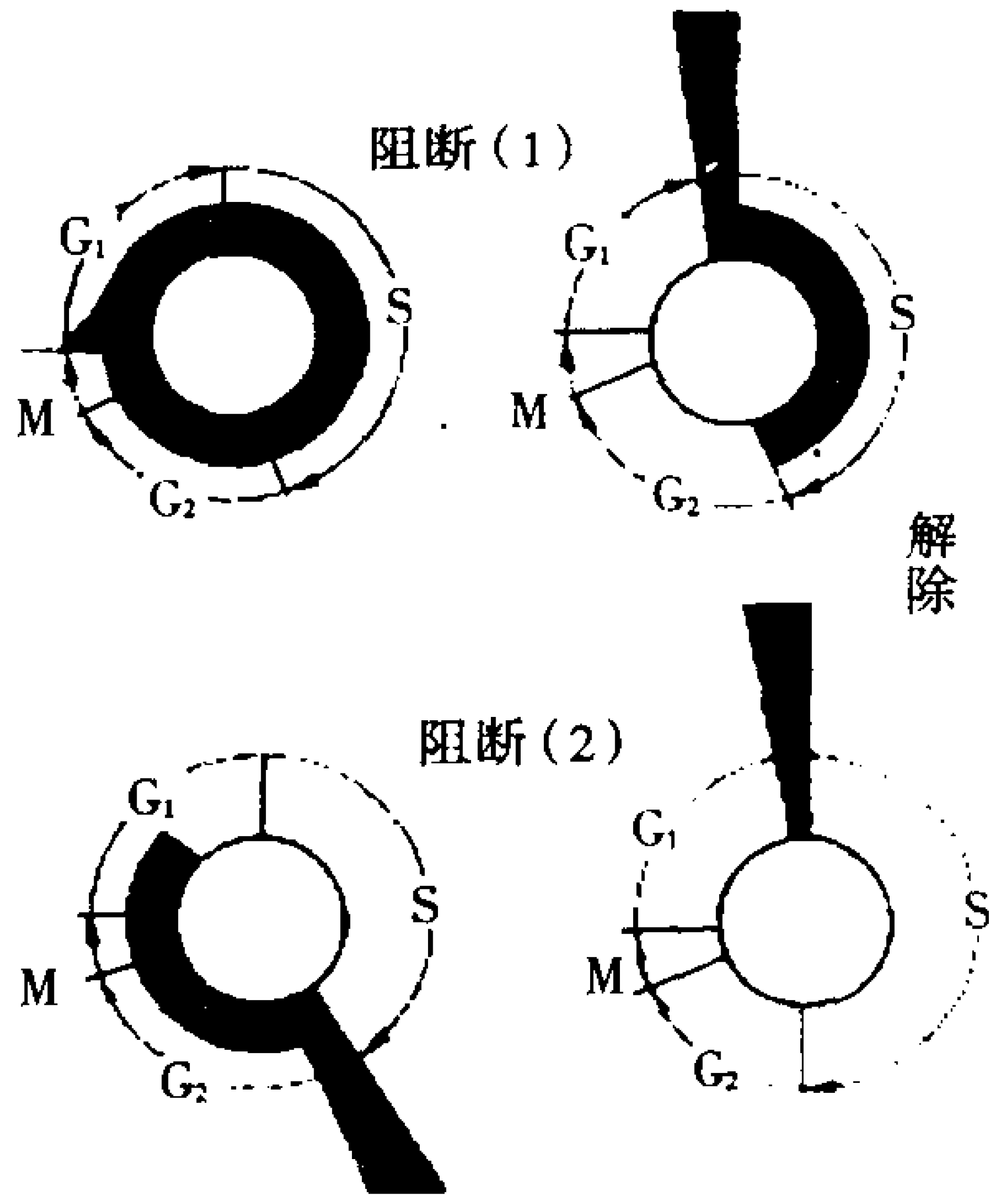


图 6—3 过量胸腺嘧啶核苷阻断法的模式图

(2)中期阻断法 某些药物(如秋水仙素或秋水仙酰胺)可抑制微管的聚合，因而抑制有丝分裂器的形成，将细胞阻断在有丝分裂中期。同 DNA 合成阻断相比，中期阻断的非平衡生长问题不十分明显，因 M 期大分子合成基本停止。但此种阻断的可逆性较差，当阻断时间较长时，阻断解除后许多细胞不能完成正常的有丝分裂而进行异常分裂。此方法的一个主要的缺点是可逆性差。

三、细胞周期时相

细胞周期的运转是沿着 G_1—S—G_2—M 的顺序进行的(图 6—4)，不同时期出现不同的关键性事件。

中心粒的复制也在 S 期完成。原本垂直的一对中心粒发生分离，各自在其垂直方向形成一个子中心粒，纺锤体微管、星体微管的形成均与此有关。

(一)G_1期

RNA 大量合成，导致蛋白质量明显增加。S 期所需的酶系及与 G_1期向 S 期转变相关的蛋白(如钙调蛋白)均在此期合成。钙调蛋白是真核细胞内重要的 Ca^{2+} 受体，它调节

细胞内 Ca^{2+} 的水平，钙调蛋白的含量在晚 G_1 可达到高峰。

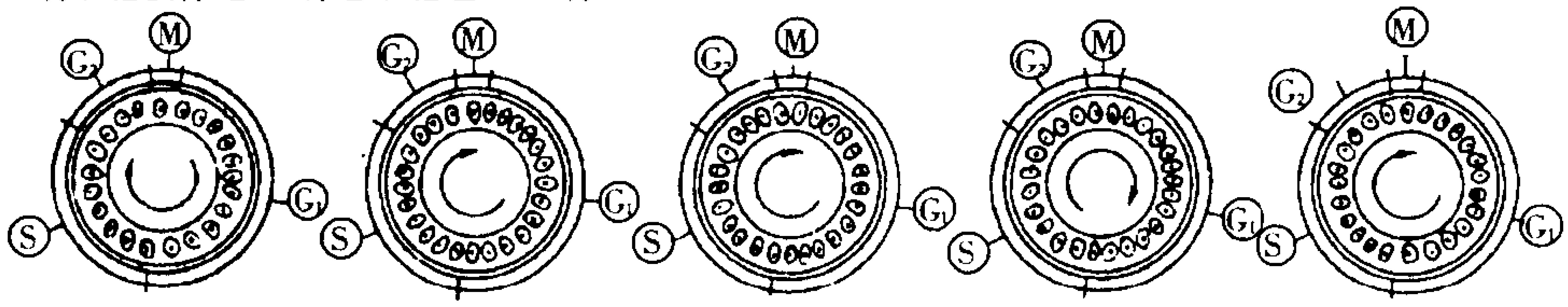


图 6－4 测定细胞周期各时相时间的一种通用方法

蛋白质的磷酸化作用在 G_1 期也较为突出。组蛋白的磷酸化在 G_1 开始增加这有利于 G_1 晚期染色体结构成分的重排。

（二）S 期

S 期进行大量 DNA 合成，与此同时有关 DNA 合成的一些酶也相应出现活性高峰，组蛋白也出现表达的峰值，产生的组蛋白用于核小体的组装。

细胞周期中 S 期是最重要的一环，基因组在此期复制。G_1 期进入 S 期和 S 期激活因子有关。如将 S 期和早 G_1 期细胞融合，S 期细胞可以诱导 G_1 期细胞提前进 S 期，表明早 G_1 期细胞尚未出现 S 期激活因子，而在 S 期细胞的细胞质中含有丰富的 S 期激活因子，它的出现标志着 G_1 期向 S 期的过渡。当细胞完成 DNA 合成进入 G_2 期时，S 期激活因子随之消失。当 G_2 期细胞与 S 期细胞融合时，S 期细胞继续合成 DNA，说明 G_2 期细胞并未产生 DNA 合成抑制因子，但 S 期细胞也未诱导 G_2 期细胞合成 DNA，表明在一个细胞周期过程中 DNA 只合成一次。

S 期是组蛋白合成的时期。此时细胞质中出现大量的组蛋白，新合成的组蛋白从细胞质进入细胞核中，与复制的 DNA 迅速结合，组装成核小体，进而形成具有两条单体的染色体。

（三）G_2 期

G_2 期为细胞分裂准备期，细胞合成一些与 M 期结构、功能相关的蛋白质，与核膜破裂、染色体凝聚密切相关的成熟促进因子即在此期合成。

（四）M 期

为细胞有丝分裂期。在此期细胞中，染色体凝聚后发生姐妹染色单体的分离。将在后面重点讲解。

M 期细胞可诱导间期细胞产生 PCC，提示在 M 期细胞中可能存在一种诱导染色质凝聚的因子。Sunkara(1979)将 HeLa 细胞同步于细胞周期不同阶段，制备提取液，用显微注射法注入蛙卵母细胞胞质中，结果表明 G1 与 s 期细胞提取液不具促成熟活性(MPA)。G_2 期开始出现能引起蛙卵母细胞生发泡破裂(GVBD)的因子，同时引起染色质

凝聚，并在卵的动物极出现白斑。MPA 在 G_2—M 过渡期达到峰值，此时正是染色体形成时期。Sunkara 等将此种诱导减数分裂成熟的物质称之为有丝分裂因子（MF），后在 CHO 细胞、酵母、粘菌分裂细胞中也提取出相同性质的 MF。后将这类物质统称为 MPF（maturation promoting factor）。

第二节 细胞分裂

细胞分裂是个体生长和生命延续的基本保证。细胞分裂经过长期的生物进化过程由简单而逐渐趋于完善。现已出现无丝分裂（amitosis）、有丝分裂（mitosis）、减数分裂（meosis）三种方式，在分裂过程、分裂后子细胞的遗传特性等方面，三种方式各有其特点，彼此之间也有一定的联系。

一、无丝分裂

1874 年 R. Remak 首先在鸡胚血细胞中观察到无丝分裂，因这种分裂方式是细胞核和细胞质直接分裂，所以又称直接分裂（direct division）。其分裂过程首先是细胞核拉长，从中间断裂，随后细胞质一分为二，形成子细胞。上述过程不涉及到纺锤体的形成及染色体的组装，细胞核的变化简单。

无丝分裂在低等动物中较为常见，而人体的一些组织细胞，在受伤或发生病变、衰老时，也能进行无丝分裂。现已有不少研究证明，高等动物的多种正常组织中，如动物的上皮组织、疏松结缔组织、肌肉组织及肝等的细胞均可进行无丝分裂。

二、有丝分裂

有丝分裂是高等真核生物细胞分裂的主要方式，其形成与生物长期进化有关。有丝分裂的特征是有丝分裂器（mioticapparatus）的产生。有丝分裂器指有丝分裂时产生的由微管及其结合蛋白所组成的星体（aster）和纺锤体（spindle），以及中心粒（centroile）和动粒（kinetoehore）。星体是围绕中心体向外辐射状发射的微管。纺锤体是由大量微管在赤道面排列组成的中部宽阔、两极缩小的细胞器，形如纺锤，因而得名。

（一）有丝分裂器的结构和功能

1. 中心粒

中心粒的结构通常是一对互相成直角的圆筒状小体，直径 0.25μm，长度不定，位于邻近核膜的胞质中。筒壁为 9 组大约呈 30 度倾斜排列的三联微管组成，从横断面看像一只风车。在一对中心粒的周围是一团透明的电子密度高的中心粒周围物质（PCM），这一复合物称为中心体。中心粒要经过一个复杂的发育周期才达到成熟并具有微管组织中心（MTOC）的作用。G_1 期细胞有一对互相垂直的中心粒。到 S 期时，两个中心粒稍有分离，在距母中心粒的一定距离（约 50～60nm）处，与其垂直的方向复制出一个子中心粒。

G_2晚期到M早期，中心粒不断长大，两对中心粒逐渐分离移到两极，并组织纺锤体及星体。到M末期，每个子细胞各获得一对中心粒—— 一个母中心粒和一个子中心粒。

2. 动粒

动粒又称着丝点，是细胞分裂的重要细胞器，是有丝分裂时纺锤体微管附着于染色体的部位。后期时动粒微管变短，将两条染色单体拉向两极，遗传物质平均地分配到两个子细胞中。在光学显微镜时代，动粒又称着丝粒(centromere)两者视为同义词，遗传学家多用着丝粒一词，细胞学家多用动粒一词。尔后在电镜下发现中期染色体主缢痕外侧有一附加的板状3层结构，称为动粒，而着丝粒则认为是染色体主缢痕中的比较宽阔的区域，动粒与其平行排列。着丝粒是由富含重复序列的DNA的异染色质所组成，与其他染色质的不同处在于它的高度浓缩，对低渗膨胀和核酸酶消化有抗性。

3. 纺锤体

纺锤体是由大量微管纵向排列组成的中间宽阔、两极缩小的细胞器。纺锤体包括4类纤丝：①连接极和染色体动粒的，称为染色体纤丝(chromosome fibers)；②从一极伸向另一极的，称为连接纤丝(continuous fibers)；③连接后期或末期已分向两极的染色体或子核的微管，称为中间纤丝(interzonal fibers)；④两极中心体放射出来的丝状结构，称为星体丝(aster fibers)。

4. 星体

星体是指围绕中心粒向外辐射状发射的微管，中心周围通常有一小团比较致密的细胞质。

(二)有丝分裂过程

细胞周期通过G_1、S和G_2各期，各种大分子加倍，到M期时，在一个短暂的时间中染色质凝聚形成染色体，细胞分裂形成两个子细胞。在此过程中MPF激活，诱导了有关蛋白质的磷酸化级联反应及有关的形态学变化。分裂后蛋白质产生去磷酸化。这个过程包括了一系列复杂核改组的连续动态变化过程，根据形态学特征，人为地分为前期、前中期、中期、后期、末期及胞质分裂6个阶段(图6—5)。

1. 前期(prophase)

前期的主要特征是：染色质不断凝集，实质是染色质的螺旋化、折叠和包装过程。此时出现纺锤体的线状纤维，有丝分裂因而得名。随着前期的发展，染色体纤维进一步缩短、变粗，已经能看到每条染色体包含有2条染色单体的成双结构，每条单体由1条DNA分子所组成。此时出现主缢痕(primary constriction)，主缢痕处染色体有一特化部位叫着丝粒，为重复序列DNA，每一拷贝包含约有300个bp。在主缢痕的着丝粒外侧在晚期形成成熟的动粒，在电镜下可见呈板状或杯状，有3层结构。

在有丝分裂过程中除了有染色质的变化外，还有有丝分裂器的形成。它和遗传物质平均分配到两个子细胞中密切相关，有丝分裂器的形成和中心粒有关。两对中心粒连同其组装的星体沿核膜彼此远离，达到相对位置时决定了细胞分裂极，两极之间在靠近核膜处形成初步的纺锤体。由两极发生的两组连续微管在纺锤体中部形成一段重叠区，每一极发出的微管构成半纺锤体。纺锤体及星体的微管组成，来源于存在胞质中的微管蛋白

库。在细胞临近分裂前期时细胞质中微管解聚成微管蛋白的亚基，参加到胞质的微管蛋白库中，有丝分裂时细胞变圆和微管的解聚有关。纺锤体的组装(assembly)与去组装(disassembly)有一定的极性，极部为负极，此端微管蛋白亚单位去组装，呈现动态变化。前期末，核膜崩解，核仁缩小消失，分散于胞质之中，此时即前期结束。

核膜一崩解，细胞则进入早中期，一部分纺锤体微管自由端结合到动粒上，形成动粒微管，染色体则剧烈地旋转，振荡，徘徊于两极之间，使染色体排列在中期赤道面上。

3. 中期(metaphase)

染色体排列在赤道面上，标志细胞进入中期。中期的主要特征是：染色体达到最大的凝集，排列在赤道面上。一般小的染色体排列在内侧，大的排列在边缘。

经前中期摆动的结果，染色体的着丝粒处于同一平面，动粒丝负责将染色体排列在纺锤体两极的中间，并调整染色体的方位，使它们的长轴垂直于纺锤体轴，这时动粒丝作用于染色体上的力量持平。如果用药物(如秋水仙素)抑制微管聚合，破坏纺锤体的形成，细胞就被阻断在有丝分裂中期。

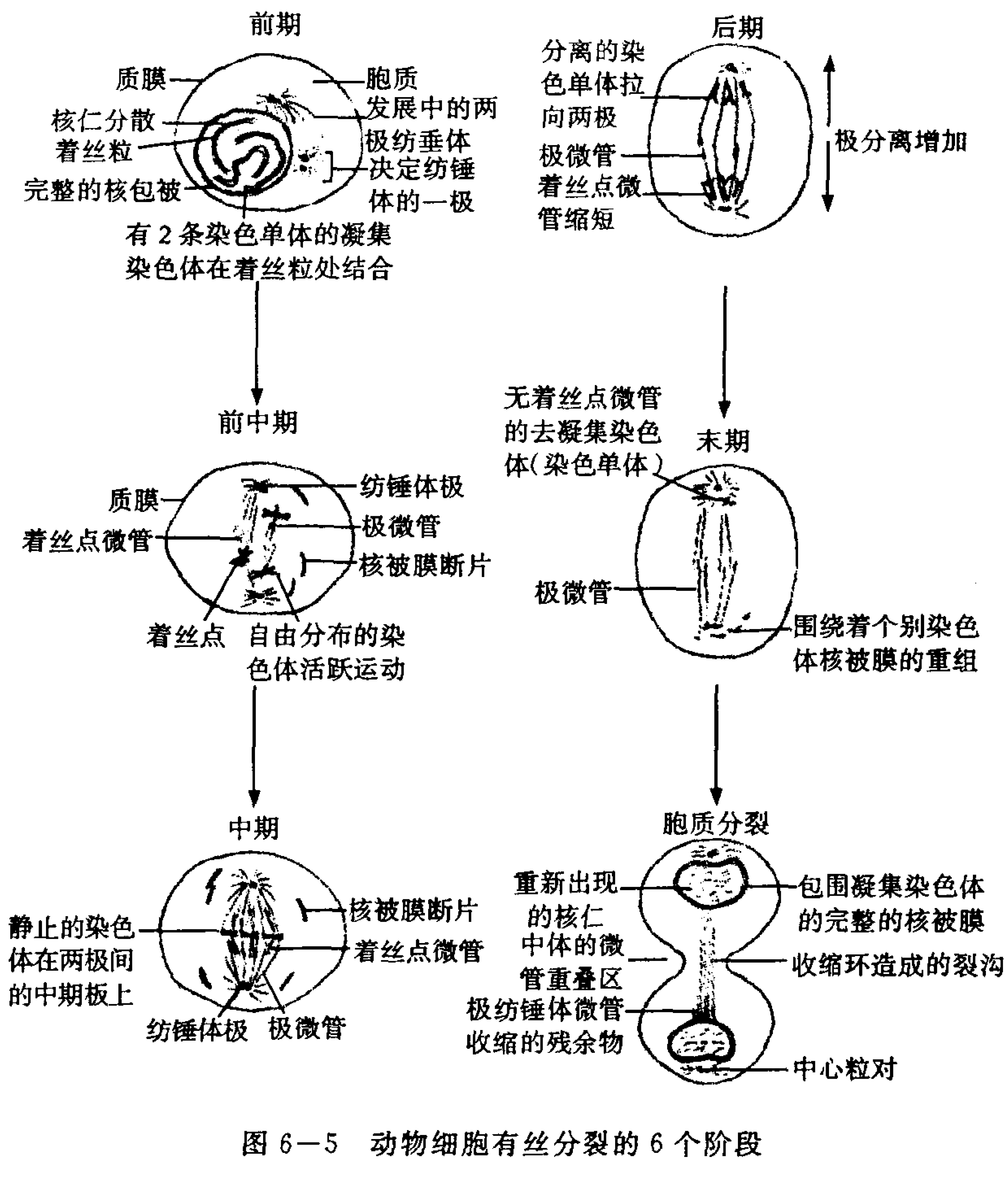


图6—5 动物细胞有丝分裂的6个阶段

4. *后期*(anaphase)

后期的主要特征是:作为中期特点的力量平衡随着丝粒的分开而被破坏,染色单体开始向两极移动。排列在中期赤道板上的染色体,其姐妹染色单体靠配对结构域联系在一起。后期开始,几乎所有的姐妹染色单体同时分裂,此时每条染色单体称为染色体。此种分裂动力并非来自与两极相连的动粒纤维的张力。因为在用秋水仙素处理,破坏微管的情况下,两条单体也可分开。

着丝粒部位的分离,立即打破力的平衡,动粒受到不断缩短的纤丝的牵引而产生染色体的向极移动。动粒在前,两臂拖后。2 条染色体以同样的速度向两极运动,速度很慢,约为每分钟 0.2～0.5μm。在后期结束时,染色体在两极合并成团,在这两组染色体团之间,仍然残留有纺锤体部分。

5. *末期*(telophase)

末期细胞的主要特点是子细胞核出现及胞质分裂。后期结束,染色体平均地分到纺锤体的两极,围绕每组染色体重组新的核膜,形成两个于间期核。在前期时许多蛋白磷酸化,H_1组蛋白磷酸化诱导了染色质凝聚,核纤层蛋白在多个位点的磷酸化导致核纤层的崩解,继而核被膜崩解为小膜囊泡。中期向后期的突然转换,启动了许多蛋白的去磷酸化,包括 H_1组蛋白和核纤层蛋白的去磷酸化,不久核膜小囊泡在染色体表面上相结合,并融合形成核膜,最后形成完整的核被膜。

在此过程中核孔组装到核膜上,去磷酸化的核纤层蛋白重组成核纤层。核纤层蛋白的一种(B 型)一直和核膜片段相结合,可能有助于核的重组装。核重组装后,染色质去螺旋化,高度分散在间期核中,RNA 合成恢复,核仁重新出现(图 6—6)。

6. *胞质分裂*(cytokinesis)

在动物细胞中,虽然核分裂和胞质分裂是相继发生的,但是属于两个分离的过程。由中、后期开始,在赤道面处胞质向下凹沟,形成收缩环(contractile ring),它是在细胞中央 2 个子代细胞核之间,肌动蛋白和肌球蛋白在细胞膜聚集而形成。收缩环依靠肌动蛋白结合蛋白与细胞膜发生连接,通过微丝滑过,收缩环直径变小,使细胞膜凹陷,围绕着细胞中部,产生与纺锤体相垂直的分裂沟(cleavage furrow),分裂沟逐渐深陷,直到与由残存的纺锤体微管组成的中间体(midbody)相接触,构成了 2 个子细胞间暂时的连接桥,逐渐在此处断裂最终形成 2 个完全分开的子细胞。

三、减数分裂

有性生殖是生物在长期进化历史中较无性生殖更为进步的一种繁殖方式。雌雄配子的融合,把不同遗传背景的父母双方的遗传物质混在一起,其结果既稳定了遗传性,又添加了诸多新的变异,大大增强生物对千变万化环境的适应能力。然而,如果没有一种机制使精卵细胞染色体数减少一半,则精卵融合将使染色体数倍增下去,细胞体积也将随之不断膨胀,细胞将不能适应环境而遭淘汰。事实上,染色体数为 2n 的体细胞通过一种特殊的有丝分裂即减数分裂方式产生出染色体数为 n 的精、卵细胞,精卵融合后又恢复 2n。减数分裂是一次 DNA 复制,两次细胞分裂,结果染色体数减少一半(图 6—7)。

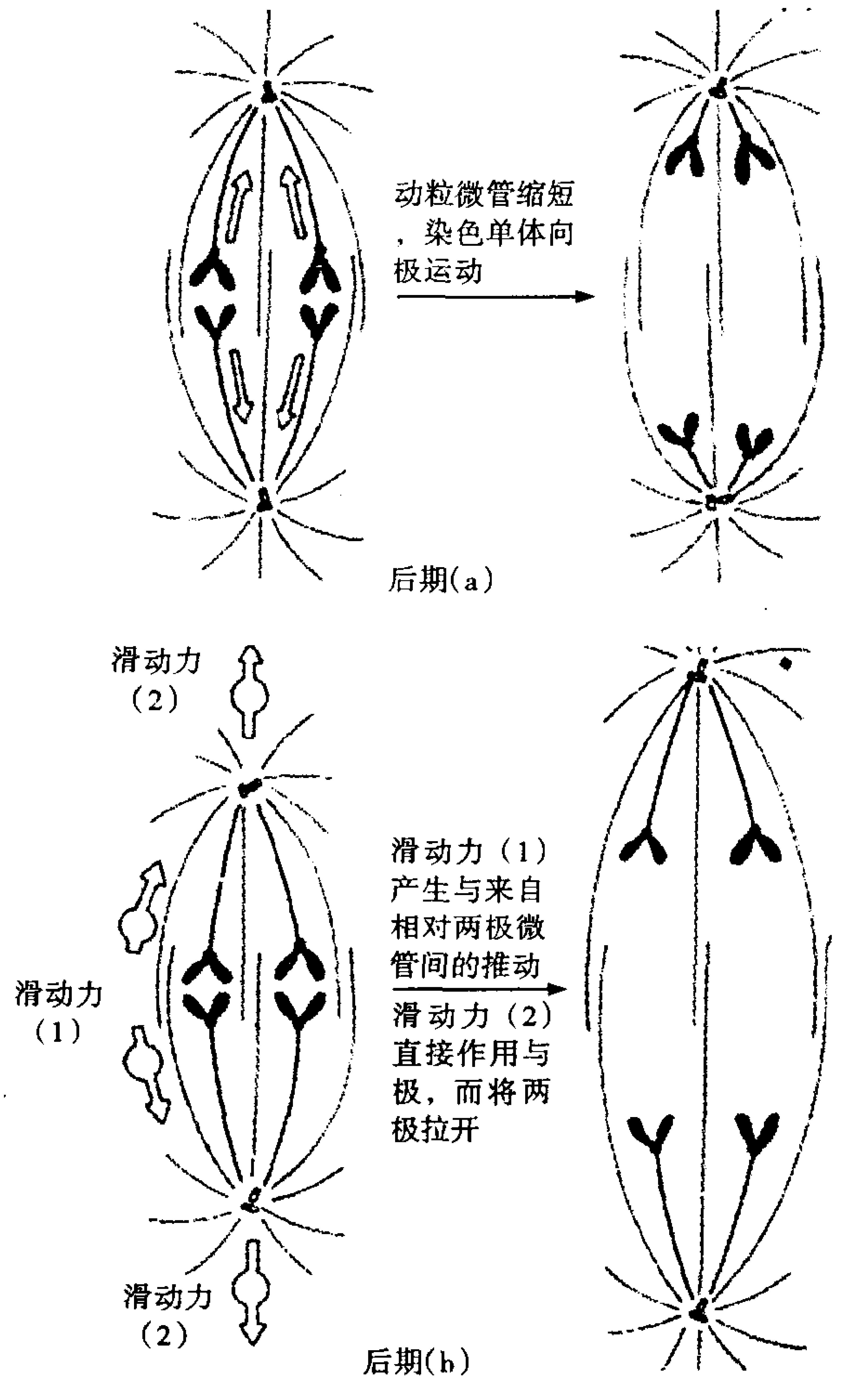


图 6—6　作用于后期姐妹染色单体分离的几种力

(一)减数分裂前间期

在进行减数分裂之前首先要经过一次或几次区别于一般的细胞间期称为减数分裂前间期(premeiosisinterphase)。它也分为 G_1、S、G_2 期。不同的是 S 期特别长，如蝾螈的 S 期由原来的 12 小时增长到 10 天。此种现象在其他动、植物种类中也很普遍。此种延长并非由于复制叉的运动减慢，而是由于每单位长度 DNA 复制单位的启动数量减少所致。如许多动物的性染色体的 DNA 复制总是在 S 期之末，而在减数分裂前间期的 S 期中变为早 S 期复制。另一令人瞩目的现象是在百合中，减数分裂前 S 期只合成全部染色体 DNA 的 99.7%，其余的 0.3%在偶线期合成。

什么原因决定这种有丝分裂向减数分裂的转变尚不十分清楚，但这种复杂的转变定有许多控制机制在发挥作用。有丝分裂的细胞在进入减数分裂之前，要经过一个较长的间期，即减数分裂前间期，这是减数分裂的准备时期。根据一些实验的结果表明，由有丝

分裂向减数分裂转变的决定时间，发生在减数分裂前间期的 G_2 期，这个转变是逐步实现的。

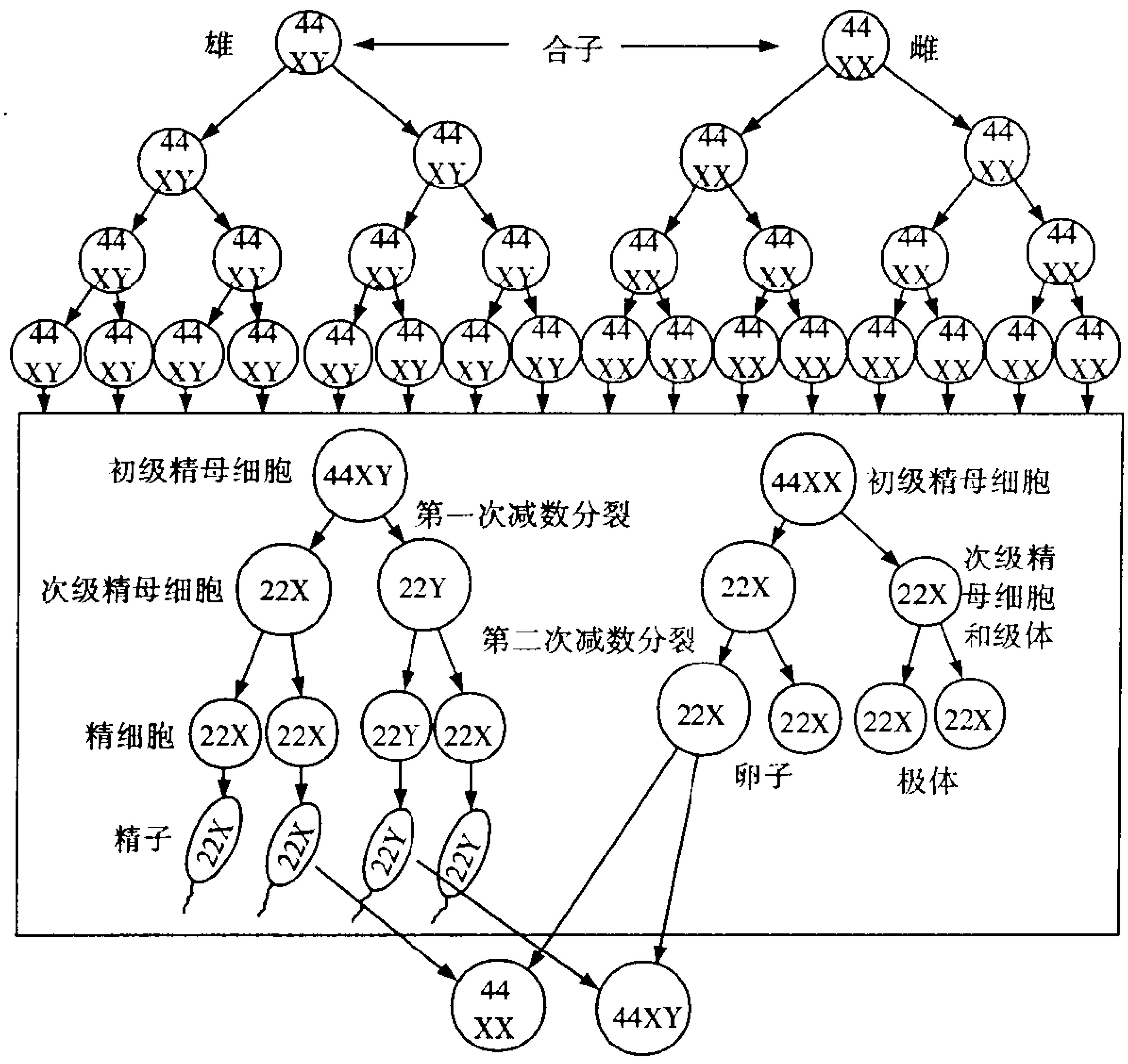


图 6—7　人的精子与卵子发生图解

（二）减数分裂过程

由减数分裂前 G_2 期细胞进入两次有序的细胞分裂。减数第一次分裂可分为前期 I、中期 I、后期 I、末期 I。减数第二次分裂可分为前期 Ⅱ，中期 Ⅱ，后期 Ⅱ，末期 Ⅱ。两次分裂之间的分裂间期或长或短，但无 DNA 合成。

1. 减数第一次分裂

（1）前期 I

变化最为复杂，呈现许多减数分裂的特征形态变化，时间长，可达几周，几月，甚至几年，几十年。

1）细线期（leptotene stage）或称凝集期（condensation stage）。染色质凝集，螺旋成为染色体。细线期染色体虽已复制，但染色体仍呈单条细线，看不到成双的结构。细线的局部有许多粒状结构，类似念珠，称之为染色粒（chromomere），有人推测相当于复制单位，或相当于一个基因，但均难成立。此期核体积增大。

2）偶线期（zygotene stage）又称配对期（pairing stage）。此期在光镜下有时可见染色体已经成双，一对同源染色体一条来自父方，一条来自母方。在减数分裂前间期，和减数分裂前期的细线期时，一对同源染色体在核中随机分布，有时有相当的距离。到偶线期时. 同源染色体两两配对，称为联会（synapsis）。由于一对同源染色体中一条染色体是由

2 条染色单体所组成，故每一配对的结构中共有 4 条紧密结合在一起的染色单体，称为四分体(tetrad)。由染色体水平来考虑称之为二价体(bivalent)，因每对是由 2 条同源染色体组成(图 6—8)。

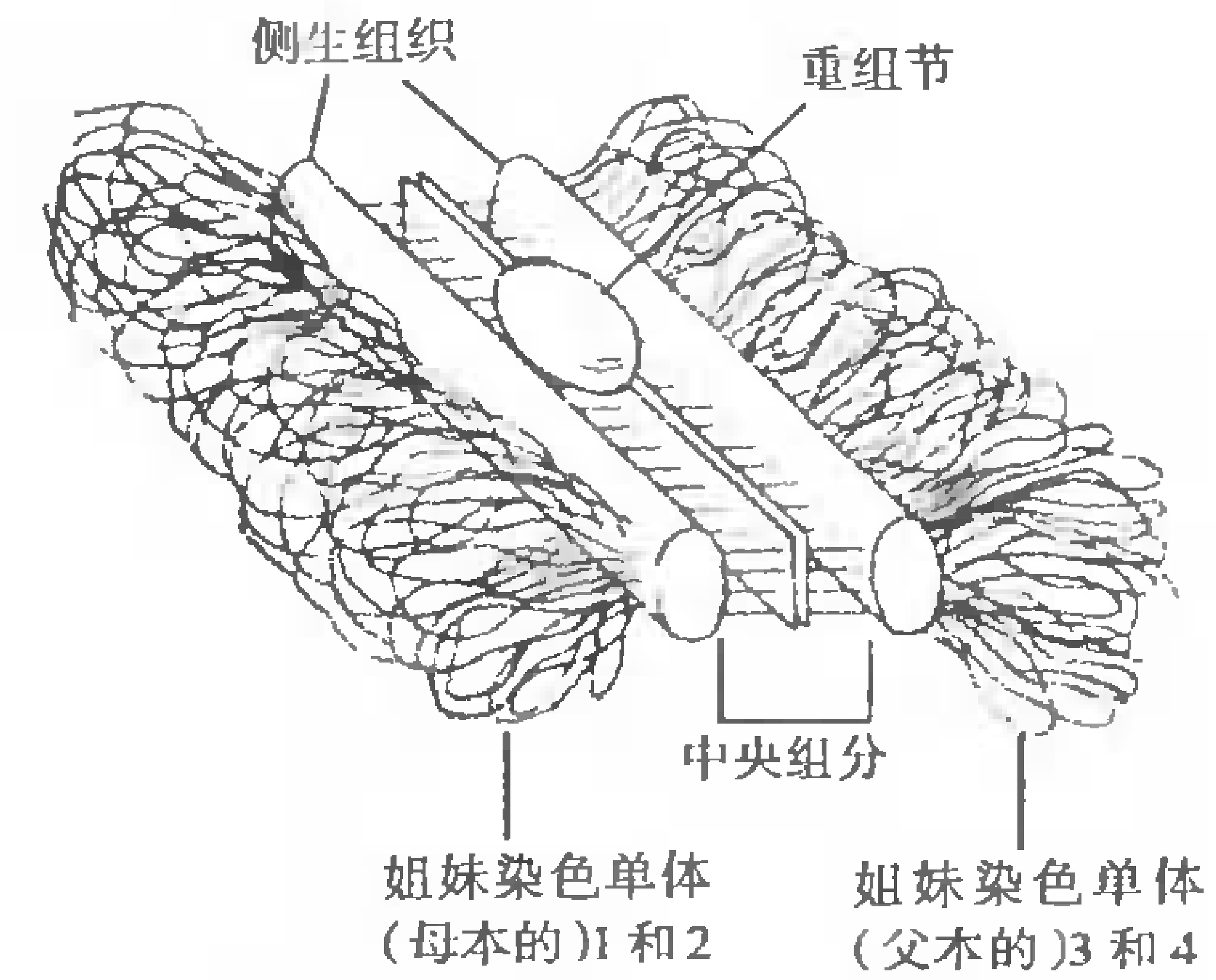


图 6—8　联会复合体的图解

同源染色体的配对是减数分裂的核心问题，由于有了联会配对，才可能有同源染色体之间的遗传物质的重组和同源染色体的准确分开。在联会的同源染色体之间，沿纵轴方向，存在一种特殊的结构，即联会复合体(synaptonemal complex，SC)，在电镜下可见其由三个平行的部分组成：两侧为侧生成分，成分主要为 DNA，同时还包括 RNA 和组蛋白；两侧生成分之间，为电子密度较低中间区，由横向排列的蛋白质纤维组成，主要成分为非组蛋白。联会复合体的形成与同源染色体间的配对过程密切相关(图 6—9)。

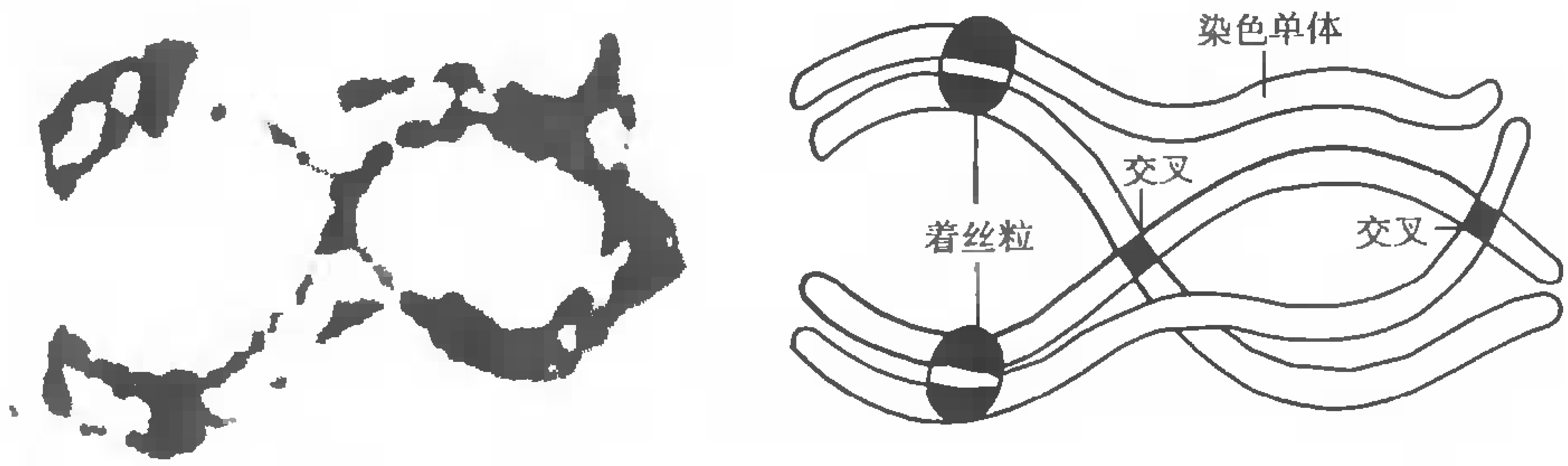


图 6—9　蝾螈精母细胞双线期的一个 2 价体的照片(左)和照片的图解

3)粗线期(pachytene stage，pachynema)又称重组期(recombination stage)。这一阶段开始于同源染色体配对完成之后，染色体明显变粗变短，结合紧密。同源染色体间的 SC 中央，可见一些椭圆形或球形的、富含蛋白质及酶的结构，称为重组节。此时期细胞中，同源染色体之间还进行 DNA 片段的交换，产生新的等位基因的组合，其发生可能与重组节的作用有关。在粗线期，合成一些减数分裂特异的组蛋白，可能在重组机制中起作用。也存在 DNA 的合成，主要用于 DNA 链修补、连接，称为 P—DNA。前两阶段时间短，通常只有几小时，相反，重组阶段可以经几天，几月，甚至更长。到此阶段同源染色体紧密配对，一直保持与核被膜的接触。粗线期核仁大，含有大量的 RNA。

4)双线期(diplotene stage)又称合成期(synthesis stage)。重组阶段一结束同源染色体便分开,但有几点相连,这时第一次看到四分体。联会复合体消失,配对的同源染色体相互分开,而在非姐妹染色单体之间的某些部位上,可见其相互间有接触点,称之为交叉(chiasma),这是从形态学角度提出粗线期阶段同源染色体之间发生了交换的证据。此种交叉的数量与部位,在同一种类的不同细胞中也有所不同,每一四分体上至少有一个交叉。

在某些生物中,双线期的持续时间长是该期的一大特点,如:人卵母细胞的双线期可持续 50 年之久。

5)终变期(diakinesis stage)又称再凝集期(recondensation stage)。合成期结束,染色体变成紧密凝集状态,核仁、核膜开始解体,这一过渡标志着减数分裂前期的最后阶段出现。四分体较均匀地分布在核中,随着发展,交叉向染色体臂的端部移行,称之为端化(terminalization),最后四分体只靠端部交叉使其结合在一起,姐妹染色体借着丝粒连接在一起。终变期的完成标志着减数分裂前期 I 的结束,其结果发生了染色体的重组,合成了为配子所需要的,或胚胎早期发育所需要的全部或大部 RNA、蛋白质及糖类物质,染色体凝集成短棒状。

(2)中期 I

前期 I 向中期 I 转化的标志是核膜破裂。纺锤体侵入核区,分散于核中的四分体开始向纺锤体中部移动。不同于有丝分裂的是,四分体上有 4 个动粒,一侧纺锤体只和同侧的 2 个动粒相连。最后染色体排列在赤道面上称之为中期 I。

(3)后期 I

同源染色体对的分离和向极运动的开始,标志着后期 I 的起点。纺锤丝分别牵拉同源染色体向本极移动。后期完成时染色体趋向两极,每极接受单倍体数量的染色体。由于每条染色体仍含有 2 条染色单体,因而每极 DNA 含量仍是 2C。不同的同源染色体对分向两极时相互间是独立的,因而父方、母方来源的染色体随机组合,有利于减数分裂产物的基因组变异。如人有 23 对染色体,父母双方有 2^{23} 的组合方式。由于还有父母染色体的重组混合,因而除了同卵孪生之外几乎不可能得到遗传上相同的后代。

(4)末期 I

染色体去凝集成细丝状或不发生明显的去凝集,核仁、核膜重新出现,胞质分裂,形成两个子细胞。而在某些生物中,在子细胞形成时,染色体可以仍然保持凝集状态。

2. 减数分裂间期

此期持续时间较短,在有些生物,甚至没有这个间期。在所知的生物中未见有 DNA 合成,细胞中染色体的数目已经减半。

3. 减数第二次分裂

与有丝分裂过程基本相同,可分为前、中、后、末期。如在末期 I 及间期染色质已经去凝集,则前期 II 染色质重新凝集。中期 II 染色体形成致密的短棒状,排列在赤道上,每条染色体上的动粒分别和两个不同极的纺锤丝相连。后期 II 两染色体拉向两极,其结果每极含有 1C 量的 DNA 相当于进入减数分裂期的原 G_2 期细胞 DNA 含量的 1/4,末期 II 重新组成核被膜,染色质去凝集,形成 4 个单倍体细胞(图 6—10)。所形成的 4 个核最终的

命运有所不同。雄性动物形成的 4 个核为胞质所包围，分化成有功能的雄性配子一精子。雌性动物减数分裂所形成的 4 个配子中，由于卵的胞质不均匀的分裂，在卵的一侧形成胞质极少的小细胞，无功能，称之为极体(polarbody)。胞质集中于 1 个大的卵细胞中，发育成有功能的配子。X、Y 染色体为性染色体，大多数动物雌性细胞为 XX，雄性细胞为 XY 或 XO。X、Y 染色体配对时有部分结合和重组。后期 IX、Y 染色体分别向两极。后期 1 时，X、Y 染色单体分别分配到 4 个子细胞中。减数分裂在真核生物的遗传和生命周期具有非常重要意义。

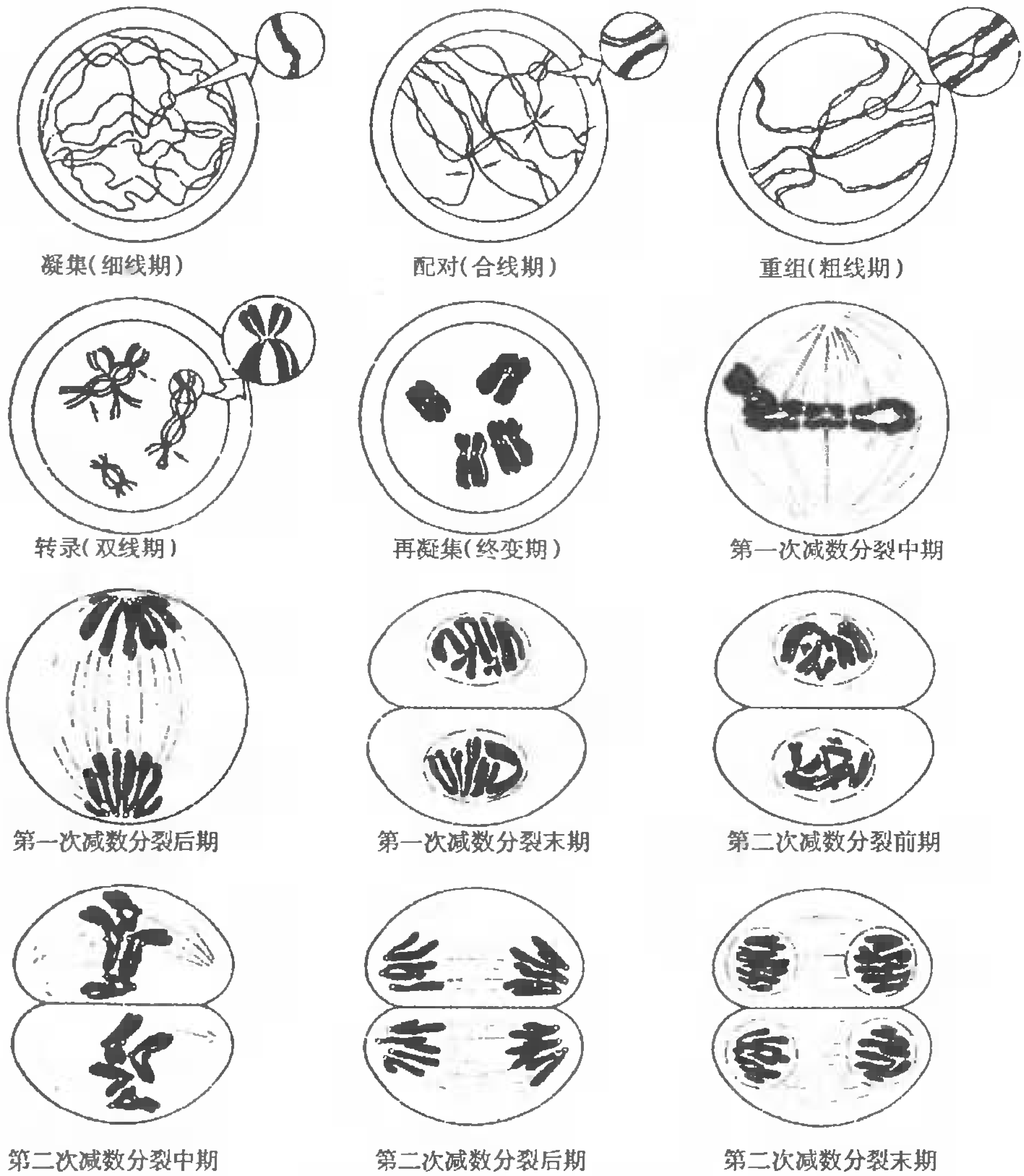


图 6—10　减数分裂整个过程的图解

(三)减数分裂与有丝分裂比较

减数分裂与有丝分裂既有联系，也有区别，见表 6—2。

表 6—2 减数分裂与有丝分裂的比较

	减数分裂	有丝分裂
分裂次数	2	1
分裂过程		
前期	染色体配对、交换、重组(前期Ⅰ)	无染色体的配对、交换、重组
中期	四分体排列于赤道上(中期Ⅰ)	二分体排列于赤道上
后期	同源染色体分别移向细胞两极	染色单体移向细胞两极
末期	染色体数目减半	染色体数目不变
分裂结果	子细胞染色体数目比分裂前少一半,遗传物质与亲代细胞不相同	子细胞染色体数目与分裂前相同,遗传物质与亲代细胞相同

第三节 细胞分化

高等生物的卵细胞在受精后迅速进入反复的有丝分裂进程,生成后代子孙细胞,这些细胞将沿不同的发育方向,按一定规律变化、增殖、凋亡和生长,并组成有机体的各种组织和器官。例如,人体就有200多种。这些细胞的形态结构,生理功能各不相同,如肌肉细胞、神经细胞、表皮细胞、肝细胞、血细胞等。它们都是有同一细胞——受精卵分裂发育而成的。出现这些形态结构各异,生理功能不同的细胞,是细胞分化(cell differentiation)的结果。

一、细胞分化的特点

(一)细胞分化的基本概念

细胞分化是指受精卵经过分裂逐渐产生形态结构、生理功能和蛋白质合成等方面都有稳定差异的过程。在发育过程中,通过细胞增殖增加细胞的数目;通过细胞分化形成不同类型的细胞。所有的高等动物都是由同一来源的受精卵发育而成的,各种细胞为适合特定的功能,而合成特异的蛋白质,形成特殊的形态结构、产生各种类型的细胞。因此,常将细胞的形态结构、生理功能和生化特征作为识别细胞分化的3项指标。如成熟的红细胞中间凹陷、呈圆盘状、无核,产生血红细胞,具有携带氧和二氧化碳的功能;肌细胞呈梭形,可产生收缩蛋白(肌动蛋白和肌球蛋白)等,能收缩。

完整的细胞分化包括有时间上的分化和空间上的分化。一个细胞在不同的发育阶段可以有不同的形态和功能,这些就是时间上的分化。在多细胞生物中,同一细胞的后代由于所处的位置不同,微环境也有一定的差异,表现出不同的形态和功能,这是空间上的分化。细胞分化是一个渐进的、长期变化的过程。在有机体整个生命进程中都有细胞分化活动。但在胚胎时期表现最典型,也最显著。

(二)细胞的全能性

一个细胞在一定的条件下分化发育成为完整个体的能力称为细胞的全能性(totipo-

tency)。具有这种潜能的细胞称为全能性细胞，它应该具有完整的基因组，可以表达基因库中任何基因，分化形成该个体任何种类细胞。理论上，每个具有完整基因组的细胞，包括生殖细胞和体细胞，都应该是全能性的，但实际上并非如此，往往体细胞表达基因的能力比性细胞要低得多。生殖细胞，尤其是卵细胞，尽管其分化程度很高，仍然具有较大的潜在全能性。两性生殖细胞的结合产物－受精卵表现最高的全能性。任何一个生物体(无性繁殖生物除外)都由合子发育而成，生物体中每个形态结构和功能及生化特性各异的细胞，都是合子产生的后代分化的产物。1996 年英国科学家 Wilmut 等利用体细胞克隆技术将取自羊乳腺细胞的核移植入另一只羊的去核的卵细胞中，成功地培育出世界上第一只克隆动物－“多利”羊，这被认为是 20 世纪生物学研究的一项重大突破。

(三)细胞决定

在细胞之间出现可识别的形态和功能的差异之前，细胞已经具有按特定的方向分化，最终形成一定表型的细胞的能力。这种细胞的发育选择叫做细胞决定(cell determination)，是细胞潜能逐渐受限的过程，也是有关分化的基因选择性表达前的过渡阶段，具有高度的遗传稳定性。目前认为，不同动物和同一动物的不同分化细胞的决定发生在不同的时期，其部分原因可能是由于细胞质不均等分配的结果。在一些生物的卵裂球分裂时可以观察到，受精卵胞质中的物质分布并不是完全均匀的，这种不均等分配不是随机的。虽然曾有人提出，决定是细胞 DNA 的重排或基因调控蛋白级联作用，但目前尚不了解决定的分子本质以及决定和分化之间的关系，例如，“决定”是根据哪些因素来选择基因表达的？全能细胞什么时候开始获得决定指令？其分子本质是什么？决定的可逆如何？等等。目前，在进行分化机制研究时，细胞决定是一个重要的阶段。

(四)影响细胞分化的因素

1. 细胞核和细胞质的相互作用对分化的影响

在细胞分化过程中，细胞核起着重要作用。实验证明，在完全没有核的情况下，卵裂不会发生，也看不到细胞分化现象，并且在早期便死亡。分化细胞之所以能合成特异蛋白质，就是由于细胞核内的基因有选择性表达的结果。同时，细胞质对细胞核有控制作用。许多实验证明，在细胞分化过程中，细胞核的遗传潜力，受核所在的细胞质环境的控制。Harris(1965)用终末分化的鸡红细胞核与去核的 Hela 细胞(未分化的人宫颈癌细胞)融合后，鸡红细胞核被激活，其体积增大 20 倍，染色质松散，核仁重新出现，红细胞特异基因表达。利用免疫荧光法在鸡红细胞中检测到 Hela 细胞特有的蛋白质，说明 Hela 细胞质中含有调节红细胞基因表达的物质。De Robertis 等把非洲爪肾细胞核注入的卵母细胞内，发现原来的肾细胞中表达的基因被关闭，而原来失活的基因开启而表达。这些结果说明，细胞质中的一些成分控制细胞核基因的开、关。

细胞分化过程中，越来越多的基因产物生成并加入到细胞质成分中，外来的某些因素(如激素和细胞间信号)作用于细胞，也使细胞质生成新的成分，因此，基因表达的细胞内环境一直处于不断变化之中，核内基因的表达也不断被调整，这种核/质的相互作用持续整个细胞的分化过程。

2. 诱导对分化的影响

细胞的诱导(induction)是指一部分细胞对邻近细胞产生影响,并决定邻近细胞分化的方向及形态发生的过程。在胚胎发育过程中,胚层之间的相互促进分化的正向作用称为分化诱导(differentiation induction)或胚胎诱导。分化诱导现象也见于生长发育的其他阶段中,如成体动物中胚层来源的间充质细胞对外胚层来源的许多组织细胞的诱导作用,这种诱导对这些细胞的维持、生长和分化是必不可少的。

细胞间的相互诱导分化机制还不清楚。就目前研究的结果证明,与信号转导有关。

3. 抑制对分化的影响

细胞抑制(inhibition)是指在胚胎发育中,已分化的细胞抑制邻近细胞进行相同分化而产生的负反馈调节作用。例如,把发育中的蛙胚置于含成蛙心组织碎片的培养液中,胚胎不能产生正常的心脏。

二、干 细 胞

干细胞(stem cell)是细胞分化过程中出现的具有分裂增殖能力、并能分化产生一种以上"专业"细胞的原始细胞。根据其分化潜能及产生"专业"细胞的不同,又可分为多能干细胞(pluripotent stem cell)和专能干细胞(committed stem cell)。前者指那些分化潜能很"宽",可分为多种专能干细胞的原始细胞,如胚胎干细胞(embryonic stem cell,ES 细胞);后者指那些存在于成熟个体各种组织器官中的干细胞,具有自我更新能力,但通常只具有分化为参与相应(或相邻)组织器官组成的"专业"细胞,如各种成体细胞(somatic stem cells)。

(一)干细胞的形态和生化特征

1. 形态特征

干细胞通常呈圆形或椭圆形,体积较小,核质比例较大。根据其形态学特征和存在位置可以辨认不同的干细胞。但是,也有很多干细胞的存在部位仍未确定,且没有与分化细胞截然不同的形态学特征。

2. 生化特征

干细胞都具有较高的端粒酶活性,这与其增殖能力密切有关。不同的干细胞可能具有不同的生化标志,如角蛋白 15 是确定毛囊中表皮干细胞的标志分子,nestin 为神经干细胞的标志分子。干细胞的生化标志对于确定干细胞位置,以及寻找或分离干细胞有重要意义。

(二)干细胞的增殖与分化特征

1. 干细胞增殖的缓慢性

干细胞的增殖速度通常很慢。但当机体需要时,它可以进入分化过程,以适应组织器官的生长、发育成修复的需要。干细胞一旦进化分化过程,其增殖速度便可逐渐加快。首先要经过一个短暂的增殖期,产生过渡放大细胞(transit amplifying cell)。过渡放大细胞

是界于干细胞和分化细胞之间的中间状态细胞，它可经若干次分裂后产生分化细胞。过渡放大细胞的作用是通过较少的干细胞产生较多的分化细胞。有证据证明，小肠干细胞较其过渡放大的分裂速度大约慢1倍。缓慢增殖有利于干细胞对特定的外界信号作出反应，以决定进行增殖还是进入特定的分化程序；缓慢增殖还可以减少基因发生突变的危险，使干细胞有更多的时间发现和校正复制错误，具有防止体细胞自发突变的作用。

2. 干细胞增殖的自稳定性

自稳性(self－maintenance)是指干细胞可以在生物个体生命区间中自我更新(self－renewing)，并维持其自身数目恒定，这是干细胞的基本特征之一。当干细胞分裂时，如2个子代细胞都是干细胞或都是分化细胞，称为对称分裂(symmetry division)；若产生2个子代干细胞和1个子代分化细胞则称为不对称分裂(asymmetry division)。无脊椎动物的干细胞常以不对称分裂来维持自身数目的恒定。哺乳动物的干细胞分裂所产生的2个子代干细胞即可能是2个干细胞，也可能是2个特定分化细胞。当组织处于稳定状态时，对于整个细胞群体来讲，每1个干细胞通常可以产生1个子代干细胞和1个特定分化细胞，这种分裂现象称为不群体对称分裂(populational asymmetry division)。群体不对称分裂可使机体对于干细胞的调控更具灵活性，以适应机体各种生理变化的需要。干细胞的自稳性是其区别于肿瘤细胞的本质特征。

3. 干细胞的分化潜能

干细胞的分化具有多潜能性，但不同的干细胞具有的分化潜能不同，如胚胎干细胞可以分化为任何一种组织类型的细胞；成体干细胞则只能分化成其相应或相近的组织细胞，如肠干细胞分化为产生肠的吸收细胞、杯细胞、潘氏细胞和内分泌细胞。当然，胚胎干细胞分化为成体干细胞是一个连续的过程，在此过程中的各种细胞都是处于不同分化等级的干细胞，这些干细胞随着其分化(即个体发育)的进行，其分化方向趋于增多，分化潜能也趋于变“窄”。正是由于它们的存在，构成了个体发育在空间上的正确性和时间上的有序性。

4. 干细胞的转分化和去分化

一种组织类型的干细胞在适当条件下可以分化为另一种组织类型的细胞，称为干细胞的转分化(transdifferentiation)。1997年，Eglitis等首次证明成体动物的造血干细胞可分化成为脑的星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞。以后又发现成体造血干细胞分化形成肌细胞及肝细胞；神经干细胞分化为造血细胞等。这些事实表明，干细胞的转分化具有普遍性。一种干细胞向其前体细胞的逆向转化被称为干细胞的去分化。然而，关于干细胞去分化的证据目前还比较少。

(三)胚胎干细胞

胚胎干细胞是从着床前的内细胞团(inner cell mass，ICM)或原始生殖细胞(primordial germ cell，PGC)获得的具有多潜能性，可以发育成为各种细胞，同时又可保持分化状态持续生长的一类克隆细胞系。1981年Evens和Kaufman首次分离得到小鼠的胚胎干细胞。随后，人们又获得了猪、牛、绵羊、仓鼠、鸡等脊椎动物的胚胎干细胞。1998年，Thomson和Gearhart分别获得了人胚胎干细胞(human emdryonic stem cell，hES细

胞)，它既具有其他哺乳动物胚胎干细胞的特征，又具有其本身的特殊性。现就人胚胎干细胞做进一步的描述。

1. 形态特征

人胚胎干细胞为圆形细胞，细胞较小，直径 150～200nm，核大，核质比例高，有一个或多个核仁。细胞核中多为常染色质，细胞质结构简单，散布着大量核糖体和线粒体，核型正常，保持稳定的整倍体核型。体外抑制分化培养时可见人 ES 细胞呈集落样(克隆样)生长，细胞间紧密堆积，无明显的细胞界限，形似鸟巢。

2. 生长特征

hES 细胞增殖迅速，每 18～24 小时就分裂增殖一次，在特殊的培养条件下，如有滋养层或白血病抑制因子(leukenia inhibitory factor，LIF)存在时，hES 细胞可保持未分化状态和连续无限传代的能力；无特殊培养条件时，hES 细胞则自动化为多种细胞。

3. 生化特征

人胚胎干细胞源于早期胚胎细胞，它表达早期胚胎细胞、畸胎瘤细胞(embryonic carcinoma cell，EC 细胞)的表面抗原一胚胎阶段特异性抗原(stage－specific embryonic antigen，SSEA)等。但不同种属，不同时期的胚胎干细胞所表达的 SSEA 有差异，如小鼠 ES 细胞表达 SSEA－1，而不表达 SSEA－3，SSEA－4；hES 细胞则表达 SSEA－3，SSEA－4等表面抗原。SSEA 常作为 ES 细胞鉴定的一个标志。另外，hES 细胞中还有碱性磷酸酶(AKP)和端粒酶的表达。AKP 常作为鉴定 ES 细胞分化与否的标志之一，端粒酶的表达则表明其复制的寿命长于体细胞复制的寿命，因为端粒酶与人细胞的永生化高度相关。

4. 分化潜能

hES 细胞具有多潜能性，可分为内、中、外三个胚层的潜能，体内研究发现，若将胚胎干细胞给同源动物皮下注射会形成复杂的混合组织瘤。瘤组织包括胃上皮(内胚层)；骨和软骨组织、平滑肌和横纹肌(中胚层)；神经表皮、神经节和复层鳞状上皮(外胚层)。这证明了人胚胎干细胞系具有分化形成外、中、内三个胚层的潜能。用嵌合体试验和核移植等方法在体外研究小鼠等哺乳动物 ES 细胞，也证实 ES 细胞具有分化成三种胚层的潜能，但对于 hES 细胞，由于存在着伦理道德和其他原因而无法进行这些体外研究。

5. hES 细胞与医学

(1)hES 细胞的应用　hES 细胞对在体外研究人正常胚胎发生、非正常发育(通过目的基因修饰和染色工程生产特定细胞系)、开发药物和胚胎瘤检测，及组织移植、器官置换和基因治疗等都有重要作用，尤其在临床医学治疗上具有诱人的前景。其主要应用方面有：①ES 细胞可作为基因功能研究的有效手段，利用 ES 细胞产生基因剔除小鼠，可破译人体中重要基因的功能；②ES 细胞建立后，可从最根本上揭示人及动物发育过程中的决定基因，从而可分离鉴定新的前体细胞和有重要医学价值的基因；③ES 细胞可作为评价新药及化学产品毒性及效能的检测系统；④ES 细胞最引人注目之处在于它有重要的临床意义，即 ES 细胞有可能成为今后细胞替代疗法和组织器官移植的最佳来源。

(2)hES 细胞细胞研究的伦理学挑战　尽管人胚胎干细胞有着巨大的医学应用潜力，但是，由于人胚胎干细胞主要来源于流产的胎儿和体外受精制造的胚胎，围绕该研究的伦

理道德问题也随之出现，这些问题主要包括人胚胎干细胞的来源是否合乎法律与道德、其应用是否会引起伦理及法律问题。人类只有正确解决这些问题，才能使胚胎干细胞的研究造福全人类。

（四）其他干细胞

在成体组织或器官中，许多细胞仍具有自我更新及分化产生不同组织细胞的能力，如血液细胞和皮肤细胞。所以人们一直推测，在成体中存在一些能起新旧更替作用的成体干细胞。近年来，由于细胞生物学和分子生物学的发展，科学家已成功鉴定或分离了多种成体组织的干细胞，如造血干细胞、神经干细胞、间充质干细胞、皮肤干细胞、肠干细胞、肝干细胞、生殖细胞等。目前普遍认为成体干细胞是在成体组织内具有自我更新能力及能分化产生 1 种或 1 种以上子代组织细胞的未成熟细胞。

1. 造血干细胞

造血是一个动态过程，即不断地产生髓系、红系和淋巴细胞系的细胞。1961 年 Till 和 McCulloch 首次通过小鼠脾结节形成实验证实了造血干细胞在成体内的存在，并证实它具备分化为多个血液细胞系的能力，这一发现使得人们对于造血和血液学的认识和研究发生了革命性的变化，至此人们认为造血系统的所有细胞均来自位于骨髓的造血干细胞(hematopoietic stem cell，HSC)。所谓造血干细胞，是指在一定程度上具备自我更新能力和生成所有血液细胞系的原始细胞。

(1)造血干细胞的生物学特征　造血干细胞的形态至今仍无定论，一般认为类似于小淋巴细胞。其生物学特征主要有：①具有自我更新和多向分化的能力；②绝大多数干细胞处于静止期(G_0期)；③高度表达 CD34 和 CDw90 抗原；④缺乏 CD3 和 CD71 等系相关抗原；⑤具有人类白细胞抗原 CD45RA 高分子质量形式；⑥低表达或不表达 HLA－DR；⑦罗丹明(rhodamine)低吸收率(Rho)。

(2)造血干细胞的增殖和分化特征　人体中大部分的造血干细胞(约 75%)处于静止期(G_0期)，仅 5%的造血干细胞处于 $S/G_2/M$ 期，另外 20%处于 G_1期。尽管如此，所有造血干细胞会有规律地进人细胞分裂周期，因为平均每 57 天，99%的造血干细胞会分裂一次，也就是说，造血干细胞群总是不断地“进/出”细胞周期。

现有两种模型来解释造血干细胞的增殖和分化：克隆演替假说(或银行帐户假说)和不对称分裂。克隆演替假说解释了干细胞是如何协调细胞周期事件以满足造血需求的。这个模型推想，动物生命中有大量的造血干细胞补充，然而仅有极少数量的造血干细胞克隆发育为成熟的血细胞，其余的造血细胞则停留在静止期，不参与造血。另外一种假说是不对称分裂模型。已证明保存于中枢神经和胚胎细胞系统发生不对称分裂。由于小鼠造血干细胞库的大小是恒定的，一般情况下其大小不会增加，分裂期的造血干细胞肯定会产生同样数量的造血干细胞和多体系前体细胞。然而，造血干细胞不对称分裂的证据尚无太多报道。

(3)造血干细胞的应用　造血干细胞在基础研究和临床应用领域都有广泛的应用，随着人们对干细胞研究的深入，其应用领域将不断扩大，这主要是因为：①造血干细胞是细胞增殖分化的最佳模型，在“时间”上有造血干细胞、祖细胞、前体细胞、功能血细胞等不同

的分化成熟阶段;在“空间”上有粒细胞、红细胞、巨核细胞/血小板、NK 细胞、T/B 淋巴细胞、树突状细胞等不同分化类型和功能的细胞;②造血干/祖细胞及各系血细胞的表面标志较清楚,可用于揭示重要的调控机制和发掘调控基因;③血细胞具有运氧,修复内皮、控制感染、参与机体免疫等多种复杂的功能,因此是细胞治疗的主要来源;④由于造血干细胞具有自我更新、多向分化、重建长期造血、采集和体外处理容易等特点,因此是基因治疗最理想的靶细胞之一。

2. *神经干细胞*

传统观点认为,哺乳动物和人神经系统的神经元在出生后不久就丧失其再生能力。然而近年来的一些研究证明,神经系统中存在部分原始细胞仍具有自我更新和增殖能力,而且在特定因素影响或诱导下,可向神经元和神经胶质细胞分化,这些细胞被称为神经干细胞(neural stem cell,NSC)。1992 年 Rynolds 和 Weiss 首先在成体小鼠的脑旁侧室的神组织中分离出神经干细胞,Svendson 等则从人的胚胎中分离出神经细胞。

神经干细胞主要分布于脑室外下区、嗅球、海马、脊髓等处,主要特征包括自我更和新能力、增殖能力和多向分化能力。特殊标志物包括 nestin 及波形蛋白等。神经干细胞的分裂方式即有不对称分裂,也有对称分裂。

由于神经干细胞有潜在的分化能力,因而,当成体神经组织受损后,亦可考虑利用特定的环境因素诱导神经干细胞向相应的神经组织或细胞分化,进而用其替代损伤组织或细胞。另外,因神经干细胞具有较强的增强能力,故植入成体神经组织后也易于存活。应该说神经干细胞在损伤神经组织、细胞的修复应用方面会有良好的前景。

3. *间充质干细胞*

间充质干细胞(mesenchymal stem cell,MSC)形成于发育中的骨髓腔。个体出生后,间充质干细胞附于骨髓窦的内腔面,形成一种包埋于窦状网络中的三维细胞网络。间充质干细胞在尚未建立造血功能的骨髓中,分裂旺盛,类似前成骨细胞(preosteoblast)。在造血功能的骨髓中,间充质干细胞是静止的,但是仍然高水平表达成骨细胞的特性标记碱性磷酸酯酶。

人的间充质干细胞属于专能性干细胞,可以像未分化细胞那样进行体外扩增,也可以分化为间充质类细胞。其特异性表面抗原较多,如 SH2、SH3、CD29 等。间充质干细胞可分化为多种间充质组织,如骨、关节、脂肪、肌腱、肌肉、骨髓基质等。从人骨髓中获得的间充质干细胞体外可专一性地诱导分化为脂肪细胞、软骨细胞和成骨细胞。

由于间充质干细胞可以在体外相对容易地诱导为成骨细胞、软骨细胞。因此间充质干细胞在骨损伤和先天骨组织畸形的治疗方面将会有广泛的应用。

4. *表皮干细胞*

近年来的研究表明,表皮和毛囊中存在一些具有高度自我更新能力并可分化为表皮和毛囊角质细胞的原始细胞,称表皮干细胞(epidermal stem cell)。无毛囊处表皮的干细胞存在于表皮基底层,而毛囊干细胞则位于毛囊的膨胀部位。表皮干细胞的生化标志有 K5、K14,整合素及一些黏附蛋白,但至今人们对表皮干细胞的特征仍缺乏描述。

三、细胞分化与癌变

在个体正常发育过程中，细胞有控制地通过有丝分裂增殖，有秩序地发生分化，执行特定的功能。可是，有时有的细胞由于受到某种因素的作用（致癌因子）而发生转化（trans formation），不再进行终末分化，而变成了不受调节的恶性增殖细胞，这种细胞即称为癌细胞（cancer cell）。癌细胞虽然具有胚胎细胞的某些属性，但却不再发生正常的分化和衰亡。因此，可把癌细胞看作是分化程序异常的细胞，癌变也就成了细胞分化领域中的一个特殊的重大问题。

体外生长的正常细胞受肿瘤病毒感染后，在形态和生理代谢各方面都产生了癌细胞的特性，这种细胞称为转化细胞（transformed cell）。例如小鼠的胚胎成纤维细胞系 3T3，经 SV40 病毒处理后转化成了 SV40 3T3 细胞系，变成了无限生长的细胞。因此，转化细胞便成了癌变细胞的同义词。

（一）癌细胞的主要特性

癌细胞是由正常细胞转化而来，它除了仍具有来源细胞的某些特性（如上皮癌仍可合成角质蛋白）外，还表现出癌细胞独具的特性。

1. 无限增殖

在适宜条件下，癌细胞能无限增殖，成为“不死”的永生细胞。正常细胞都有一定的最高分裂次数，如人的细胞一生只能分裂 50～60 次。然而癌细胞却失去了最高分裂次数。如在 1951 年由一位黑人妇女（名叫 Henrietta lacks）的宫颈癌细胞分离建立的 HeLa 细胞系，至今仍在世界许多实验室中广泛传代使用。

2. 接触抑制现象丧失

正常细胞生长相互接触后，其运动和分裂活动都要停顿下来。在体外培养条件下则表现为细胞贴壁生长汇合成单层后即停止生长．癌细胞则不同，其分裂和增殖并不因细胞相互接触而终止，在体外培养时细胞可堆累成立体细胞群，故癌细胞接触对癌细胞的增殖无抑制作用。

3. 癌细胞间粘着性减弱

癌细胞与其同源正常组织相比，细胞间的粘着性降低，故癌细胞在体内容易分散和转移．在正常细胞外被中的纤粘连蛋白（fibronectin）是一种细胞外粘着糖蛋白，它增强了细胞与细胞外基质间的粘着。癌细胞的纤连蛋白显著减少或缺失，钙粘蛋白（cadherin）合成发生障碍，从而破坏了细胞与基质之间和细胞与细胞之间的粘着，因此癌细胞具有易于浸润组织和转移的属性。

4. 易于被凝集素凝集

与正常细胞相比，癌细胞更容易被凝集素所凝集，故引起癌细胞凝集所需的凝集素浓度要比正常细胞的低得多。经病毒转化的 3T3 细胞的凝集性比原来源的正常细胞增强了 7 倍。癌细胞凝集性增强是由于质膜结构发生深刻变化所致。糖蛋白在质膜中的运动性增强，因而凝集素更容易将其受体（糖蛋白）簇集，形成更多的横桥。质膜糖蛋白运动性

增强还可能是由于与其相连的微丝受到破坏所致。

5. 粘壁性下降

在体外培养中，细胞贴壁生长，这与细胞分泌葡糖胺聚糖(glycosaminoglycan，GAG)粘性物质有关。GAG是构成细胞外基质的主要成分，可形成水合凝胶。癌细胞合成GAG减少，导致细胞粘壁性能下降。

6. 细胞骨架结构紊乱

癌细胞中微管变短，排列紊乱，微丝亦发生结构异常。肌动蛋白丝的量减少，引起质膜流动性增强，细胞属性发生改变。由于细胞骨架结构紊乱，导致细胞外形亦发生改变。例如培养中的正常成纤维细胞呈扁平梭形，但被鸟类肉瘤病毒(含src癌基因)转化后，则变成球形，表面出现小泡，此即由于细胞骨架成分紊乱所致。

7. 产生新的膜抗原

癌细胞丢失了质膜上的主要组织相容性抗原(major histocompatibility antigen，MHA)，而出现了一些新的相关性膜抗原。这些新的膜抗原是由正常细胞表面的糖蛋白修饰而成。同时由于表面蛋白质运动增强，使表面蛋白更易被相应抗体所凝集。

8. 对生长因子需要量降低

正常细胞在体外一般要在含有10%以上的血清的培养液中才能生长，血清中含有一些细胞生长所需要的生长因子，如表皮生长因子(PGF)，血小板衍生生长因子(PGDF)，胰岛素等。而转化细胞却能在血清浓度很低的培养液中生长，对生长因子的需求量大大降低。此外，癌细胞还有许多不同于正常细胞的属性，如葡萄糖运输增加，产生新的细胞分泌物等。

(二)致癌因素

癌细胞是由正常细胞突变而来，能引起细胞癌变的因素称为致癌因子(carcinogen)因子的种类繁多，根据性质大体上可将其归纳为3大类。

1. 物理致癌因子

主要为辐射致癌，最早发现具有致癌作用的是放射性物质发出的电离辐射，后来发现像X射线、紫外线均可致癌。卓越的物理学家，放射性元素发现者贝克勒尔和居里夫人，均因长期接触放射性物质受到辐射损伤而为科学事业捐躯(居里夫人最后死于白血病)。1945年日本广岛和长崎两地的原子弹受害者因受辐射损伤而诱发了大批白血病患者。

2. 化学致癌因子

迄今已知的具有致癌作用的化学物质达数千种之多，有无机物，也有有机物，无机物中有砷、石棉、铬化合物、镍化合物、镉化合物等。有机物中有苯、联苯胺、杂环烃、煤焦油、黄曲霉素、亚硝胺等。由于致癌物具有时间和剂量效应，故还可能有若干化学致癌物尚未发现。

3. 病毒致癌因子

能引起细胞癌变的病毒称为肿瘤病毒(tumor virus)或致癌病毒(oncogenicvirus)。现已发现有150余种病毒可引起动物或植物产生肿瘤，肿瘤病毒中有DNA病毒，也有RNA病毒。

思 考 题

1. 细胞周期时间是如何测定的?
2. 细胞同步化在细胞生物学研究中有何重要性?
3. 你知道几种细胞周期同步化方法? 试比较其优缺点。
4. 由细胞增殖的角度来看,细胞可分为几类,每一类的特点是什么?
5. 真核生物有几种增殖方式,各有何特点?
6. 胚胎诱导对细胞分化有什么影响? 有何重要意义?
7. 细胞癌变与细胞分化在遗传上有什么联系?
8. 什么叫干细胞,在现代医学上有何重要意义?
9. 干细胞有何增殖特征和分化特征?
10. 人胚胎干细胞有哪些主要特征?
11. 你认为胚胎干细胞的研究对伦理学的挑战体现在哪些方面?

(朱德艳)

下篇

遗传与遗传病

第七章

遗传的基本规律

知识要点

1. 遗传的三大规律。
2. 单基因遗传概率的计算。
3. 常染色体和性染色体单基因遗传病的基因传递规律。
4. 多基因遗传病的特点。

众所周知,“种瓜得瓜,种豆得豆”。这句谚语生动地说明了自然界中生物种族繁衍的基本规律——遗传,即子代的性状总是与它亲代性状相似。这种子代与亲代性状相似的现象,在遗传学中被称为遗传(heredity)。“一娘生九子,九子各不同”,说明子代与亲代之间,以及同一子代的不同个体之间,总有一些差异。这种子代与亲代之间以及子代各个体之间性状存在差异的现象,称为变异(variation)。其实,亲代与子代之间并没有传递现成的性状,而是将控制性状的遗传物质传递给了子代。

遗传物质的表达形成生物性状。两个亲本生物通过生殖作用,将遗传物质传递给生殖细胞,生殖细胞再经过受精作用形成合子,从而将亲代的遗传物质传递给了子代细胞。其间亲本双方的遗传物质(基因)经过传递与组合,使子代与亲代的性状既相似又不相似,这就是遗传和变异的内在原因。遗传和变异是生物的重要特征。

第一节　单基因遗传规律

基因是生物遗传物质中控制生物性状的基本单位,也就是说,生物的各种性状都是直接或间接地由相应的基因所决定。如果生物的某个性状是由单个基因(实际上是一对基因)决定的,这个性状就称为单基因性状;如果这个性状是由多个基因(实际上是多对基因)共同控制的,这种性状称为多基因性状。基因的分离规律、自由组合规律、连锁与互换规律就是对生物单基因及其性状遗传规律的总结,是生物遗传学研究和应用的重要基石。

一、孟德尔第一定律——基因的分离规律

遗传学的伟大创始者格雷戈尔·约翰·孟德尔(Gregor Johann Mendel,1822～1884

年)是较早利用杂交的实验方法进行生物性状遗传规律研究的学者。他因家境贫寒,年轻时就进了当地一家修道院做了一名修道士,讲授自然科学。他勤奋好学,善于从实验现象中总结、钻研本质规律。在实践工作中,孟德尔发现豆科植物中的豌豆是严格的自花传粉植物,相对性状明显,是进行杂交实验的好材料,从 1857 年到 1864 年连续地做了 8 年的豌豆杂交实验,在前人的基础上,以大量的事实终于确定生物性状遗传的两大奠基规律——对遗传因子(现称为基因)的分离规律和多对遗传因子分离后的自由组合规律。在生物科技史上第一次肯定了生物性状是通过遗传因子(现称为基因)进行传递的,揭开了现代遗传学的序幕,并为现代遗传学的发展奠定了坚实的科学基础,被誉为现代遗传学奠基人。人们为了纪念这位遗传学的巨人,以他的名字命名了他所发现的分离规律和自由组合规律。

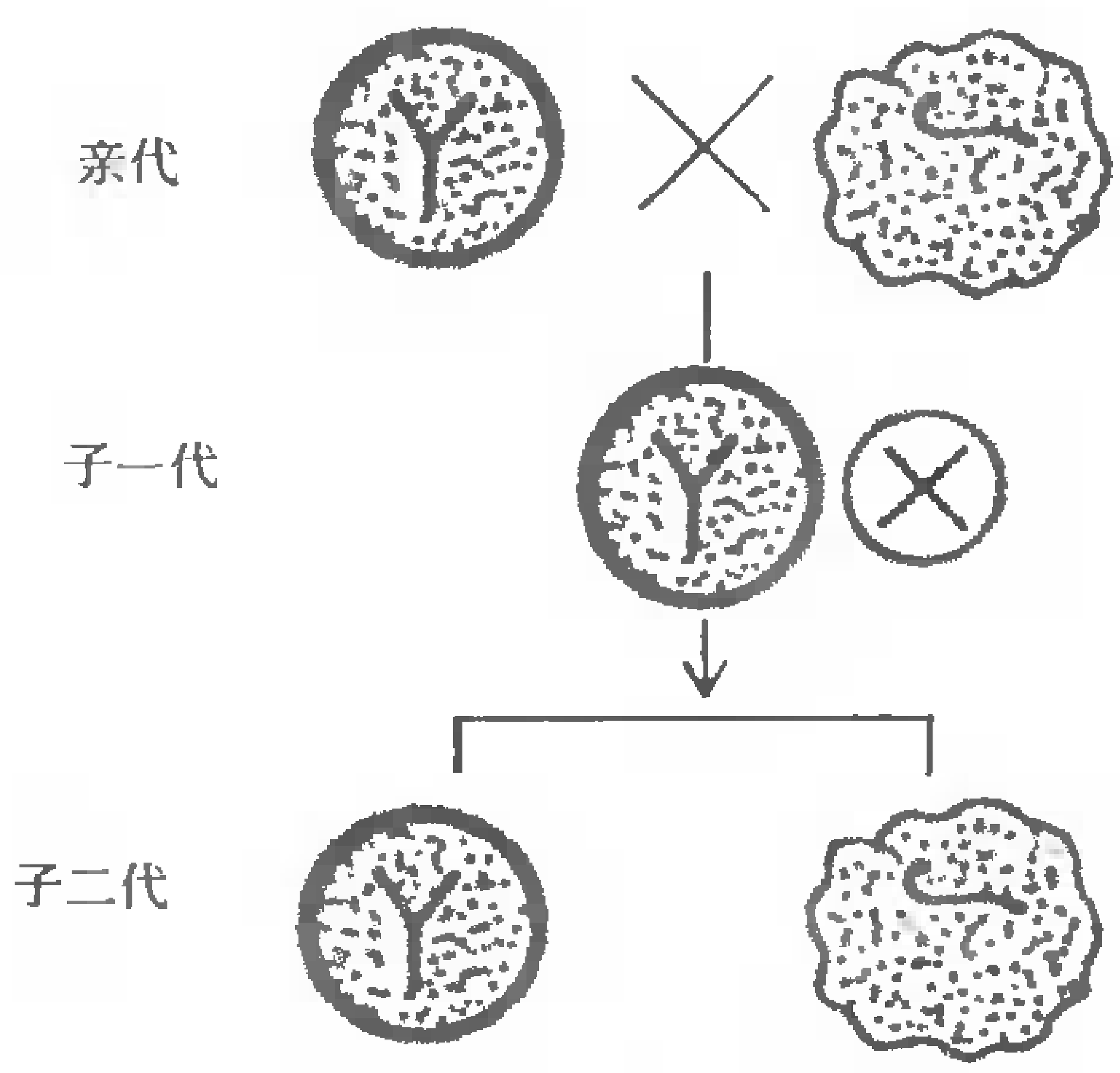
(一)孟德尔一对相对性状的遗传实验

1. 一对相对性状的豌豆杂交实验

孟德尔在实践中,发现豌豆是严格自花授粉植物,相对性状之间差异明显,即相对性状之间没有中间性状、易于区分,适合于进行杂交研究。他先后分别选用了七对不同性状的豌豆品种进行杂交实验,观察到这七对相对性状在杂交后代中性状的传递有着相同的规律。所谓相对性状,就是同一性状中的不同表现类型,例如豌豆的高茎与矮茎,花的红色与白色,种皮形状的圆滑与皱缩等,因为他们都是豌豆植株高度、花的颜色、种皮的形状等某一性状的两种不同表现形式。下面以圆滑种皮豌豆与皱缩种皮豌豆的杂交实验为例说明孟德尔的实验过程。

孟德尔把在自然状态下(此处指豌豆是在严格闭花状态下,自花受粉)能稳定遗传即自交后代不发生形状分离的圆滑豌豆(实际上是纯种)与同样在自然状态下能稳定遗传、自交后代不发生性状分离的皱缩豌豆(实际上也是纯种)进行异花授粉即杂交,无论用哪一种豌豆做父本或母本,结果杂交后代(在遗传学上称为子一代,即一对相对性状的纯种亲本杂交后的后代,一般以 F_1 代表)全是圆滑豌豆(如果把将皱缩豌豆的花粉涂摸在圆滑豌豆的柱头上称为正交,那么将圆滑豌豆的花粉涂摸在皱缩豌豆的柱头上就称为反交)。也就是说,子一代只表现出其中一个亲本的性状,另一个亲本性状被掩盖而没有表现出来。孟德尔把这种在子一代(也就是后面所讲到的杂合子)中所表现出的亲本性状称为显性性状,如本实验中的圆滑种皮性状;没有表现出来的亲本性状称为隐性性状,如本实验中的皱缩种皮性状。

孟德尔共收获子一代种子 253 粒。到第二年,孟德尔再用子一代的豌豆种子播种、生长,并让它们自然授粉(此处指闭花授粉,即自交),共收获种子共 7 824 粒。这种由子一代自花授粉产生的后代,称为子二代,一般以 F_2 表示。孟德尔运用统计学方法研究杂交实验结果,他发现在收获的 7 824 粒种子中有 5 474 粒种子是圆滑的,1 850 粒种子是皱缩的,圆滑与皱缩种子数目的比例是 2.96 ∶ 1.00,约为 3 ∶ 1 的比例。也就是说,子二代出现了性状分离,比例为 3 ∶ 1。所谓性状分离(segregation),就是指由只表现出亲本中一种性状的杂交个体(如本实验中的子一代,只表现出亲本中的一种性状)自交后,后代中同时出现两个亲本性状类型个体的现象(如图 7—1)。



3 : 1

图 7—1 圆滑豌豆与皱缩豌豆杂交示意图

孟德尔还以子叶颜色的黄与绿、种皮颜色的灰与白、豆荚形状的饱满与不饱满、未成熟豆荚颜色的绿与黄、花的腋生与顶生、茎的高与矮等六对相对性状的豌豆也进行了杂交实验，其结果如表 7—1。

表 7—1 孟德尔的豌豆杂交实验结果(子二代)

性 状	显 性		隐 性		比 例
种子的形状	圆	5474	皱	1850	2.96 : 1
子叶的颜色	黄	6022	绿	2001	3.01 : 1
种皮的颜色	灰	705	白	224	3.15 : 1
豆荚的形状	饱满	822	不饱满	299	2.95 : 1
未成熟的豆荚的颜色	绿	428	黄	152	2.82 : 1
花的位置	叶腋	651	顶端	207	3.14 : 1
茎的高度	高	787	矮	207	2.84 : 1

从表 7—1 中可以看出，子二代中相对性状的数量比例总是接近 3 : 1，这是一个很有规律性的事实，孟德尔对这个现象进行了深入的分析，得出了正确的结论。

2. 孟德尔对分离现象的解释

怎样来说明上述实验结果呢？孟德尔认为，遗传性状是由成对的遗传因子(现称为基因，下同)决定的。在自然条件下，由于豌豆是严格的自花授粉植物，但其性状能够连续地稳定遗传而不出现性状分离，说明控制这些性状的遗传因子是相同的，孟德尔称之为纯种。因此上述七对相对性状的亲本都是纯种。这些纯种的亲本在形成生殖细胞的过程中，成对的两个因子彼此分离，分别进入生殖细胞中，所以每个生殖细胞中只含有成对因

子中的一个。经过受精作用即杂交发育成的子一代就含有两个亲本的各一个遗传因子。孟德尔认为，在子一代中能够表现出来的显性性状，如上述种皮的圆滑，是由显性遗传因子控制，用大写字母表示；不能表现出来的隐性性状，如上述种皮的皱缩，是由隐性遗传因子控制，用小写字母表示。因此，子一代既含有显性遗传因子又含有隐性遗传因子，孟德尔称之为是杂种。所谓杂种，就是成对的遗传因子中，一个是显性因子，一个是隐性因子。由于在子一代中只有显性遗传因子的作用能够得到表达，而隐性遗传因子的作用不能够得到表达，所以子一代只表现出显性性状。杂种子一代在产生生殖细胞时，成对的遗传因子又彼此分离，形成数量相等、类型不同的两种生殖细胞；受精时，含不同遗传因子的生殖细胞均有同等的受精机会（因为受精是随机的），雌雄配子的不同组合形成不同遗传因子组合类型的合子，因而发育成有固定比例的子二代。

在本实验中，如果以 R 代表圆滑遗传因子，r 代表皱缩遗传因子，那么，亲代圆滑豌豆植株的遗传因子为 RR，皱缩豌豆的遗传因子为 rr。在形成生殖细胞过程中，成对遗传因子彼此分离，结果圆滑豌豆全是含 R 因子的生殖细胞，皱缩豌豆全是含 r 因子的生殖细胞；受精后，受精卵（即子一代，F_1）又具有成对遗传因子 Rr。由于圆滑因子 R 对皱缩因子 r 是显性，所以子一代全是圆滑豌豆。子一代在形成生殖细胞时，R 因子与 r 因子又互相分离，一半含 R 因子，一半含 r 因子，这样，受精后，子二代将有三种因子的组合形式（RR、Rr、rr）。由于显性因子 R 对隐性因子 r 是显性，所以子 2 代中圆滑的种子和皱缩种子的比例为 3 ∶ 1（如图 7—2）。

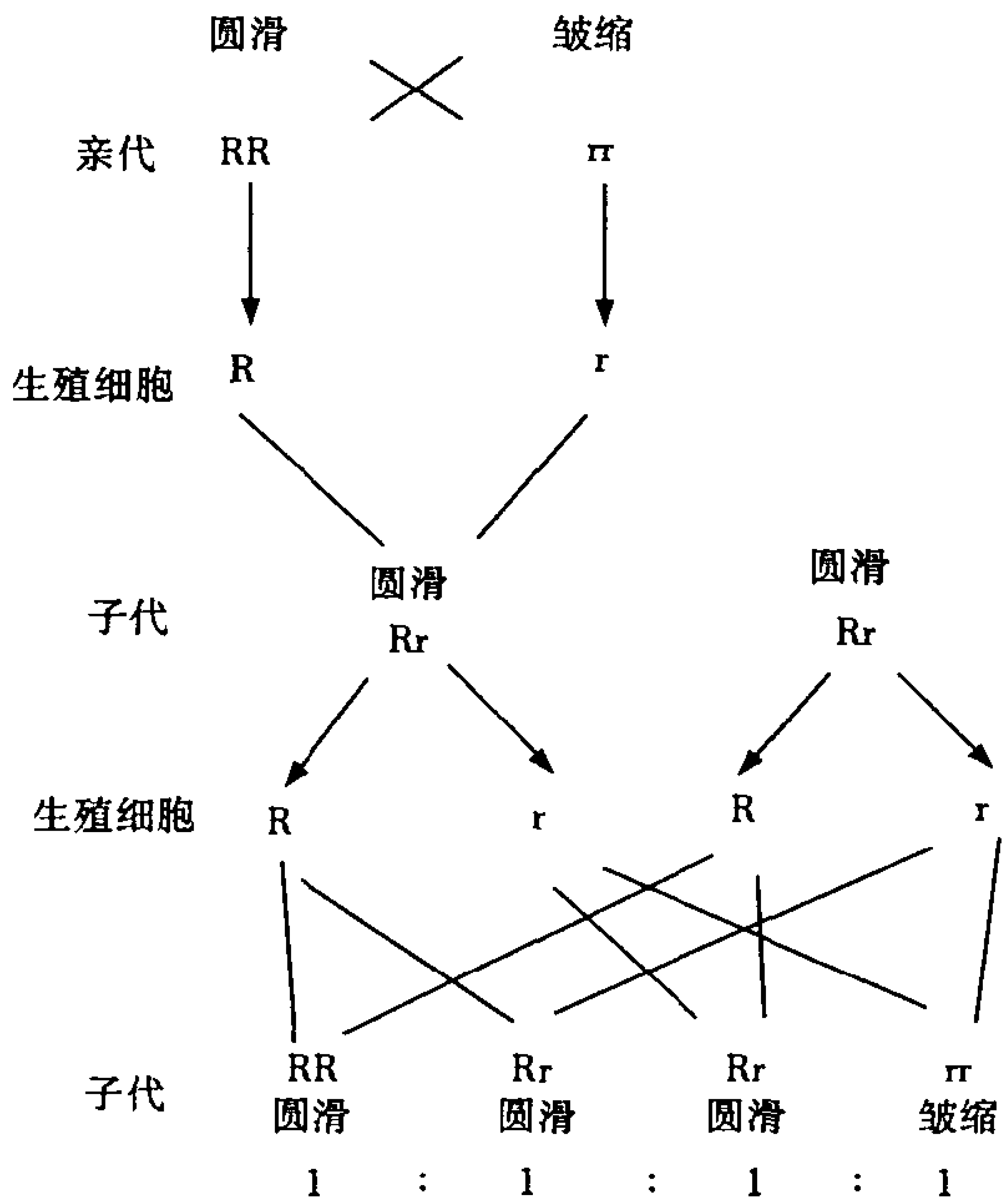


图 7—2 圆滑豌豆和皱豌豆杂交图解

3. 孟德尔对实验结果的验证——测交实验

孟德尔为了验证子一代细胞中是否确实存在他所设想的一对遗传因子如 Rr，并且这

一对遗传因子在减数分裂过程中是否真如其所分析的那样彼此分离，分别进入到不同生殖细胞中，孟德尔设计了著名的测交试验。所谓测交(testcross)就是让杂合个体与一对遗传因子都是隐性的纯种类型杂交。如果成对的遗传因子确如孟德尔所推测的那样彼此分离，那么子一代杂种豌豆遗传因子 Rr，在形成生殖细胞时，显性 R 因子与隐性 r 因子彼此分离，将形成两类数量相等的生殖细胞；而隐性亲本则只能形成一种含 r 因子的生殖细胞，随机受精后将只能形成遗传因子组成为 Rr、rr，即数量相等的受精卵，将来表达出来的性状只能有两种：圆滑和皱缩且数量相等。因此测交后代理论上是两种数量相等的个体类型。

孟德尔测交实验的结果与他预期的设想完全一致，这充分地说明他所推测的遗传理论是正确的。随着时间的推移，孟德尔遗传实验和理论仍是现代遗传学中的经典实验和经典理论。实验结果如图 7—3 所示。

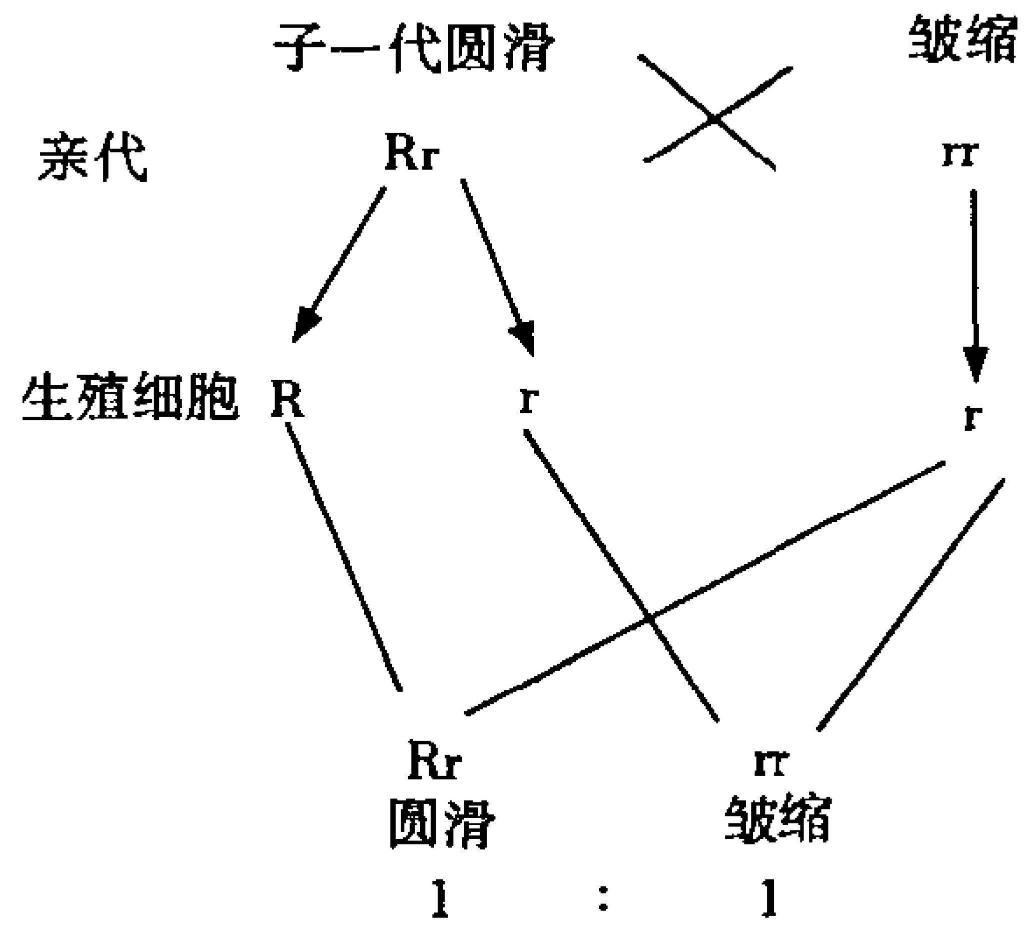


图 7—3 豌豆的测交图解

（二）现代遗传学中的分离规律

1. 有关概念

(1)显性基因与隐性基因：孟德尔在他著名的豌豆实验中所推测的遗传因子在现代遗传学中称为基因。决定显性性状的基因称为显性基因(dominant gene)；决定隐性性状的基因称为隐性基因(recessive gene)；基因一般用英文字母代表，显性基因用大写字母表示，如 R，隐性基因用小写的字母表示，如 r。

(2)表现型与基因型：上述这些能够用肉眼观察到的性状表现类型，称为表现型(phenotype)，简称表型，如上述豌豆种皮性状的圆滑或皱缩；决定表现型性状特点的有关基因组成称为基因型(genotype)，如上述种皮圆滑豌豆的基因型为 RR 或 Rr。

(3)纯合子、杂合子与等位基因：如果同源染色体上同一位置的两个基因彼此相同，都是显性基因或者都是隐性基因，这样的个体就称为纯合体或纯合子(homozygote)，如上述 RR、rr 豌豆，而组成杂种子一代的两个基因彼此不同，一个是显性基因，另一个是隐性基因，这种在同源染色体同一位置上由不同类型的基因组成的个体称为杂合子(heterozygote)，如上述 Rr 豌豆。在上述杂合子细胞中，由于显性基因与隐性基因位于同源染

色体上的相同位置，所以互称为等位基因(allele)。

2. 分离规律的实质

综上所述，可以得出如下结论：在杂合子细胞中，位于同源染色体相同位置上的等位基因，各自相互独立，互不影响。在形成生殖细胞时，等位基因随着同源染色体的分开而分离，分别进入不同的生殖细胞中。这就是基因的分离定律，也称为孟德尔第一定律。

减数分裂中同源染色体的分离是分离规律的细胞学基础，分离规律的核心是等位基因的分离。

（三）等位基因之间的相互关系

1. 完全显性

孟德尔在豌豆实验中所发现的控制相对性状的 2 个等位基因，在杂合子中只有一个显性基因能够表达出性状，隐性基因的作用被掩盖，这种等位基因之间的关系叫做完全显性(complete dominnant)，这种遗传现象称为完全显性遗传。在这种遗传现象中，杂合子(Rr)的表现型与显性纯合子(RR)的表现型完全相同。

2. 不完全显性

如果杂合子的性状是处于显性纯合体和隐性纯合体(即两个亲本)的中间状态，等位基因之间的这种关系称为不完全显性(incomplete dominant)，这种遗传形式称为不完全显性遗传。例如人的软骨发育不全症(achondroplasia)，隐性纯合体(aa)是无病的健康人；显性纯合体(AA)病情严重，多死于胎儿期；杂合子(Aa)患者出生时即有体态异常：四肢粗短，腰椎明显前凸，臀部后突，头额突出，鼻梁低陷，手足短厚，手指平齐，这是由于干骺端生长缺乏正常排列的软骨细胞，不能正常增殖，导致软骨内骨的生成过少所致；而骨膜下成骨细胞则不受影响，骨的横向生长不受影响，因而患者呈现软骨发育不全性侏儒症状，由此可见患者症状界于隐性纯合体(aa)与显性纯合体(AA)之间。又如，人类对苯硫脲(PTC)的尝味能力也属于不完全显性遗传。PTC 是一种白色结晶状物质，具有苦涩味。基因型 TT 的人能尝出 1/750 000 的 PTC 溶液的苦涩味，基因型 tt 的人则只能尝出 1/24 000PTC 溶液的苦涩味，有的甚至对 PTC 结晶尝不出苦味；杂合体(Tt)的尝味能力介于显性纯和体和隐性纯和体之间，一般能尝出 1/50 000 左右浓度的 PTC 溶液的苦涩味。

3. 共显性

如果控制某一相对性状的等位基因不止两个，那么这些基因就构成了复等位基因(multiple alleles)。有些等位基因彼此之间没有显性和隐性的区别，在杂合状态时两种基因的作用都能够表现出来，等位基因之间的这种关系称为共显性(codominant)。

人类细胞膜表面上的抗原就是一种共显性遗传现象。等位基因的不同只是改变了细胞膜表面蛋白质的某些基团，导致不同的抗原性，杂合状态下的等位基因都得到表达因而呈现共显性。例如，M 和 N 是一对等位基因，位于人类第 4 号染色体，M 基因决定红细胞表面有 M 抗原，N 基因决定红细胞表面有 N 抗原。基因型为 MM 的个体，红细胞表面只有 M 抗原，为 M 血型；基因型为 NN 的人只有 N 抗原，为 N 型血；而基因型为 MN 的个体，其红细胞表面既有 M 抗原又有 N 抗原，即为 MN 血型，表现为共显性。

4.其他

等位基因显隐性之间的关系，除了上述几种之外，还有不规则显性、延迟显性等，将在有关知识中予介绍。

（四）概率计算与遗传性状的推导

概率(probability)是生物统计学中的一个基本概念，是一件事情随机发生的可能性的大小。例如，镍币落地时不是国徽的一面朝上，就是币值的一面朝上，这是随机发生的，而且二者机会相等，因此概率各为1/2。然而，这种结果是需要经过许多次掷币活动，经过观察统计以后，才能真实地体现出这种概率；如果只掷币1～2次，显然结果会与1/2的概率有很大差别。因此概率只能说是一种可能性的数值。

概率有两个基本定律：加法定律和乘法定律。所谓加法定律，就是：两个或多个相互排斥的事实的总概率是两个或多个独立事件的概率之和。例如，掷镍币时，国徽朝上与币值朝上是两个相互排斥的事件；国徽朝上的概率是1/2，币值朝上的概率也是1/2。总概率为两者相加，即 $1/2+1/2=1$。

概率的另一定律就是乘法定律：两个或多个独立事件同时发生的概率是两个或多个概率的乘积。例如：同时掷两个镍币，一个镍币掷出的结果与另一个镍币掷出的结果是相互独立、彼此无关的两件事。因此，计算两个镍币的国徽同时朝上的概率是二者之乘积：$1/2\times1/2=1/4$，两个镍币同时币值朝上的概率也为 $1/2\times1/2=1/4$；一个镍币国徽朝上、另一个镍币币值朝上的概率为 $1/2\times1/2=1/4$，一个币值朝上、另一个国徽朝上的概率也是 $1/2\times1/2=1/4$。这样，一个镍币国徽朝上、另一个镍币币值朝上共计有两次，总概率为 $1/4+1/4=1/2$。

由孟德尔遗传实验可知，在一对等位基因的分离过程中，纯合体RR产生的配子全部是基因型为R的配子，纯合体rr只产生基因型为r的配子，杂合子Rr产生的是两种数量相等的R、r配子，比例为1∶1。根据上述统计学的原理，该两纯合体分别产生R或r配子的概率都为1；杂合子Rr产生R或r配子的几率均为1/2。因而子一代杂种圆滑豌豆Rr产生R或r雌雄配子的几率都为1/2，由于雌雄配子结合的机会均等，根据乘法原理，形成基因型为RR的个体的概率为 $1/2\times1/2=1/4$，基因型为Rr的个体的概率为 $1/2\times1/2+1/2\times1/2=2/4$，基因型为rr的个体的概率为 $1/2\times1/2=1/4$，所以后代基因型比例为1∶2∶1。由于豌豆的圆滑(R)与皱缩(r)是完全显性遗传，基因型为RR与基因型Rr的表现型相同，所以表现型圆滑与皱缩的比例按概率计算等于：

$(1/4+2/4):1/4=3:1$。

人类的ABO血型同样可以用基因的分离规律进行分析。人类的ABO血型是由3个等位基因 I^A、I^B、i决定的，这些基因共同构成了复等位基因(multiple alleles)，所谓复等位基因就是控制某一相对性状的等位基因不止两个，是由三个或三个以上的基因构成的。基因 I^A、I^B 对基因i为显性，基因型为 I^AI^B 的个体，两个显性基因的作用在红细胞表面都能得到表现即所谓共显性——AB型血；基因型 I^A i和 I^A I^A、I^B i和 I^B I^B、i I的血型则分别为A血型、B血型、O血型，呈完全显性。根据孟德尔分离规律的原理，血型基因 I^A、I^B、i之间的分离、组合，决定了子代的血型。双亲和子女之间血型遗传的关系如表7－2。因

此已知双亲血型，就可以判断子女应该是什么血型或不可能是什么血型；反之知道子女的基因型，也可以判断该子女的双亲应该是什么血型或不可能是什么血型，这在法医学的亲子鉴定上有着重要作用。

表 7—2　双亲和子女之间血型遗传的关系

双亲血型	子女中可能有的血型	子女中不可能有的血型
A × A	A、B	B、AB
A × O	A、O	B、AB
A × B	A、B、AB、O	——
A × AB	A、B、AB	O
B × B	B、O	A、AB
B × O	B、O	A、AB
B × AB	A、B、AB	O
AB × O	A、B	AB、O
AB × AB	A、B、AB	O
O × O	O	A、B、AB

二、孟德尔第二定律——基因的自由组合规律

基因分离规律适用于一对等位基因控制的一对相对性状的遗传分析，孟德尔还研究和发现了两对和两对以上性状的遗传规律，提出了自由组合规律。

(一)孟德尔两对相对性状的遗传实验

1. 两对相对性状的豌豆杂交实验

孟德尔用种皮黄色而圆滑的纯种豌豆与种皮绿色而皱缩的纯种豌豆作亲本进行杂交，子一代都是黄色圆滑的种子。让子一代豌豆闭花授粉，子二代共收获种子 556 粒，分为四种类型：黄色圆粒(315 粒)、黄色皱粒(101 粒)、绿色圆粒(108 粒)、绿色皱粒(32 粒)，它们的数量比约为 9∶3∶3∶1(如图 7—4)。

由此可见，在子一代中，从种子的颜色来看全为黄色，没有绿色，说明黄色对绿色为显性性状，绿色为隐性性状；从种子的形状来看全为圆滑，没有皱缩，说明圆滑对皱缩为显性性状，皱缩为隐性性状。这样，子一代的表现型也全是显性性状。在子二代中，黄色与绿色仍呈 3∶1 的比例，圆滑与皱缩也成 3∶1 的比例，与一对相对性状的遗传规律相同，这说明两对相对性状的遗传也同样遵循遗传的分离规律。同时在子二代中，除了原来的亲本类型黄色圆粒和绿色皱粒性状之外，而且还出现了亲本所没有的新性状类型：黄色皱粒和绿色圆粒，即出现了性状之间的自由组合现象。仔细分析可以发现，子二代个体是在遵

循分离规律的基础上，黄色、绿色与圆滑、皱缩两对性状之间进行自由组合的结果，即自由组合现象。所以各种类型之间有着固定比例，即为 9：3：3：1。

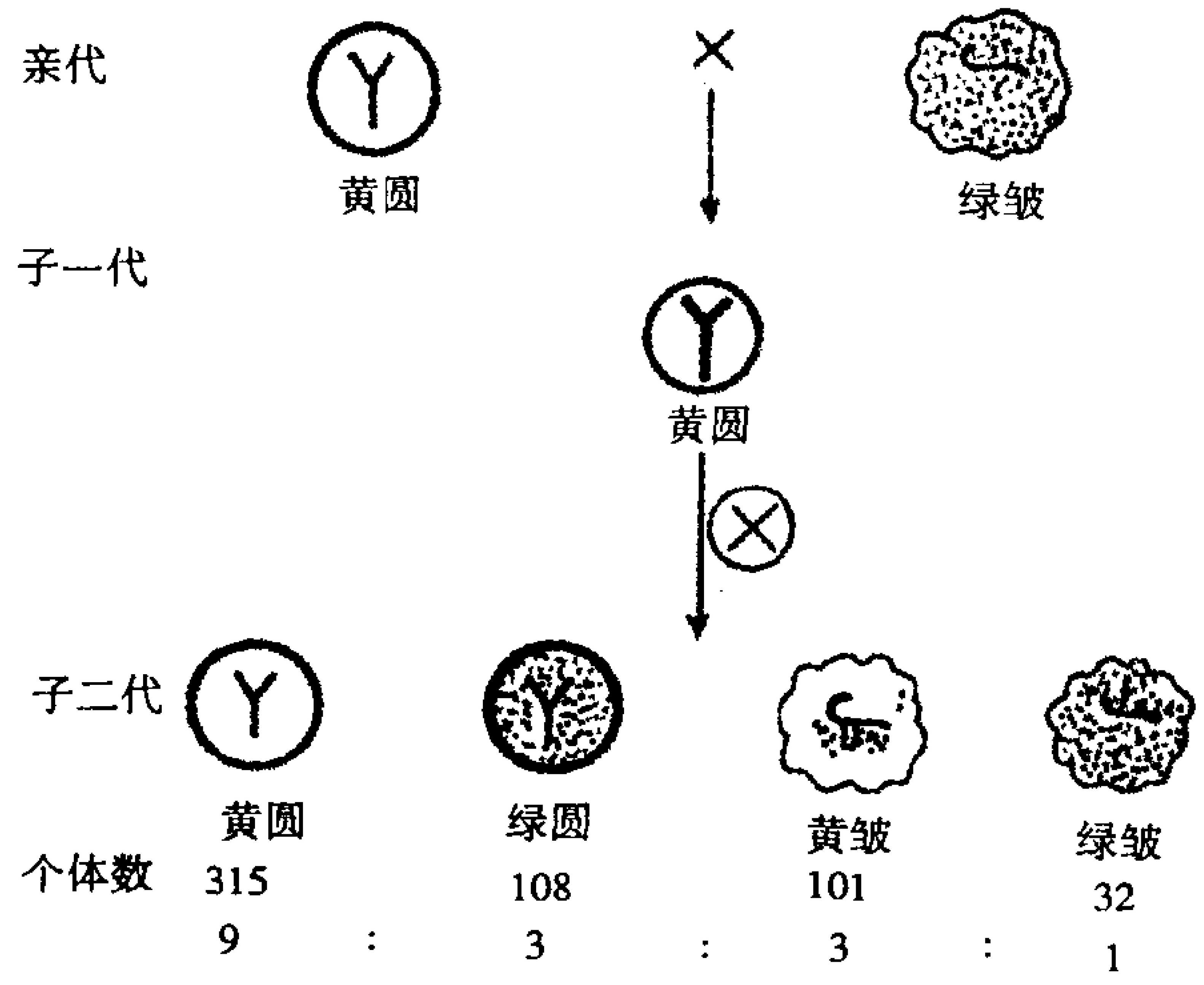


图 7—4　豌豆种子两对相对性状遗传图解

2. 孟德尔的假设和解释

为了说明上述实验结果，孟德尔在一对相对性状的分离规律的基础上，作了这样的假设和推导：因为子二代分别表现出了一对相对性状的 3：1 遗传比例，因此孟德尔认为，每一对性状都是由一对遗传因子（等位基因）控制的，而且这两对遗传因子（等位基因）在遗传中的传递是彼此独立的，也就是说，一对遗传因子（等位基因）的分离与另一对遗传因子（等位基因）的分离彼此独立进行，互不相互影响。从种子的颜色看，由一对遗传因子控制：显性性状黄色由显性遗传因子（基因）控制，用 Y 表示；隐性性状绿色由隐性遗传因子（基因）控制，以 y 表示。从种子的形状来看，由另一对遗传因子控制：显性形状圆滑由显性遗传因子（基因）控制，用 R 表示；隐性性状皱缩由隐性遗传因子（基因）控制，该隐性遗传因子（基因）用 r 表示。则亲本黄色圆滑豌豆的遗传因子组合（基因型）是 YYRR，只产生一种 YR 遗传因子组合（基因型）的生殖细胞；亲本绿色皱缩豌豆的遗传因子组合（基因型）是 yyrr，也只产生一种 yr 遗传因子组合（基因型）的生殖细胞。受精后 F_1 的遗传因子组合类型（基因型）是 YyRr，由于显性遗传因子（显性基因）对隐性遗传因子（隐性基因）的显性作用，只表现出显性性状即黄色圆粒豌豆。F_1 形成生殖细胞时，由于两对遗传因子（等位基因）之间相互独立，彼此各自分离，Y 与 y、R 与 r 分别分离，不同对的遗传因子（也就是非等位基因）可以自由组合，而且机会均等，所以形成四种数量相等的生殖细胞：YR、Yr、yR、yr，而且比例是 1：1：1：1；因此雌雄配子随机受精后，F_2 有 9 种遗传因子组合类型（基因型），4 种表现型，表现型之间呈 9：3：3：1 的比例（如图 7—5 所示）。

由图 7—4 可以看出，一对等位基因（遗传因子）的分离与另一对等位基因（遗传因子）的分离是相互独立的；分离后非等位基因之间，可以进行自由组合，从而使自交后代形成 9 种基因（遗传因子）型，四种表现型，即表现了性状之间的自由组合现象。

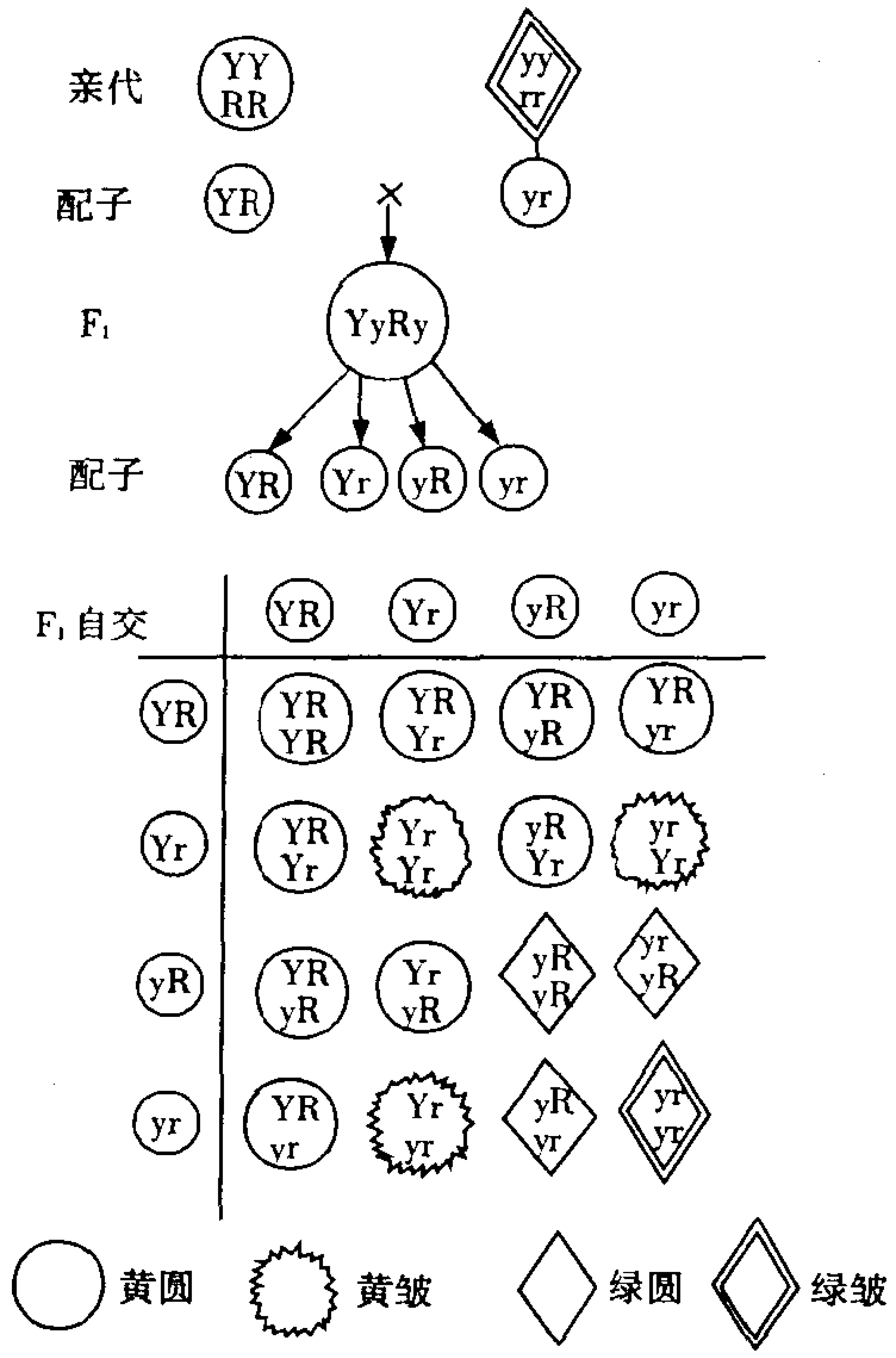


图7－5 孟德尔对两对相对性状杂交试验结果的解释

两对相对性状的杂交实验所得出的9∶3∶3∶1的比例恰好是$(3:1)^2$的展开式。孟德尔还进行了三对相对性状的遗传实验：用圆滑种粒、黄色子叶、灰色种皮的豌豆与皱缩种粒、绿色子叶、白色种皮的品种进行杂交实验，子一代毫无例外地只表现出显性性状，子二代发生性状分离，比例为$(3:1)^3$的展开式，27∶9∶9∶9∶3∶3∶3∶1，八种表现型。如果以三对遗传因子（基因）的自由组合遗传进行排列，则恰有27种遗传因子（基因型）组合，八种表现型，比例符合实验结果。这也说明自由组合规律是客观实在的。

3. 孟德尔对自由组合规律的验证——测交实验

孟德尔为了验证其遗传因子的自由组合假设的真实性，同样也进行了测交实验。孟德尔用杂种子一代黄色圆粒（其遗传因子的组成为YyRr）与双隐性亲本类型（其遗传因子的组成为yyrr）绿色皱粒进行测交。根据自由组合假说，杂种子一代（YyRr）形成生殖细胞时，将产生四种数量相等的生殖细胞：YR、Yr、yR、yr，双隐性类型绿色皱粒豌豆只产生一种生殖细胞yr，随机受精后，将形成YyRr、Yyrr、yyRr、yyrr四种遗传因子组合类型的子代个体，而且各种类型之间数量相等。故从理论上推算，子代表现型黄色圆滑豌豆、黄色皱缩豌豆、绿色圆滑豌豆、绿色皱缩豌豆的比例应为1∶1∶1∶1（图7－6）。

实验结果正如预期的那样，完全证实了自由组合假说的正确性。

（二）现代遗传学中的自由组合规律

现代遗传学告诉我们，基因位于染色体上。当两对或两对以上的等位基因分别位于

不同的同源染色体上时,在形成生殖细胞时,同源染色体上的等位基因彼此分离,而非同源染色体上的非等位基因自由组合,形成相应基因型的生殖细胞。现代遗传学不仅完全证明了孟德尔所提出的自由组合定律正确性,而且孟德尔所提出的自由组合规律同样是现代遗传学的奠基规律。非等位基因之间随着非同源染色体的自由组合而组合,分别形成相应基因型的生殖细胞,这是基因自由组合规律的精髓。基因的自由组合规律也称为孟德尔第二定律。

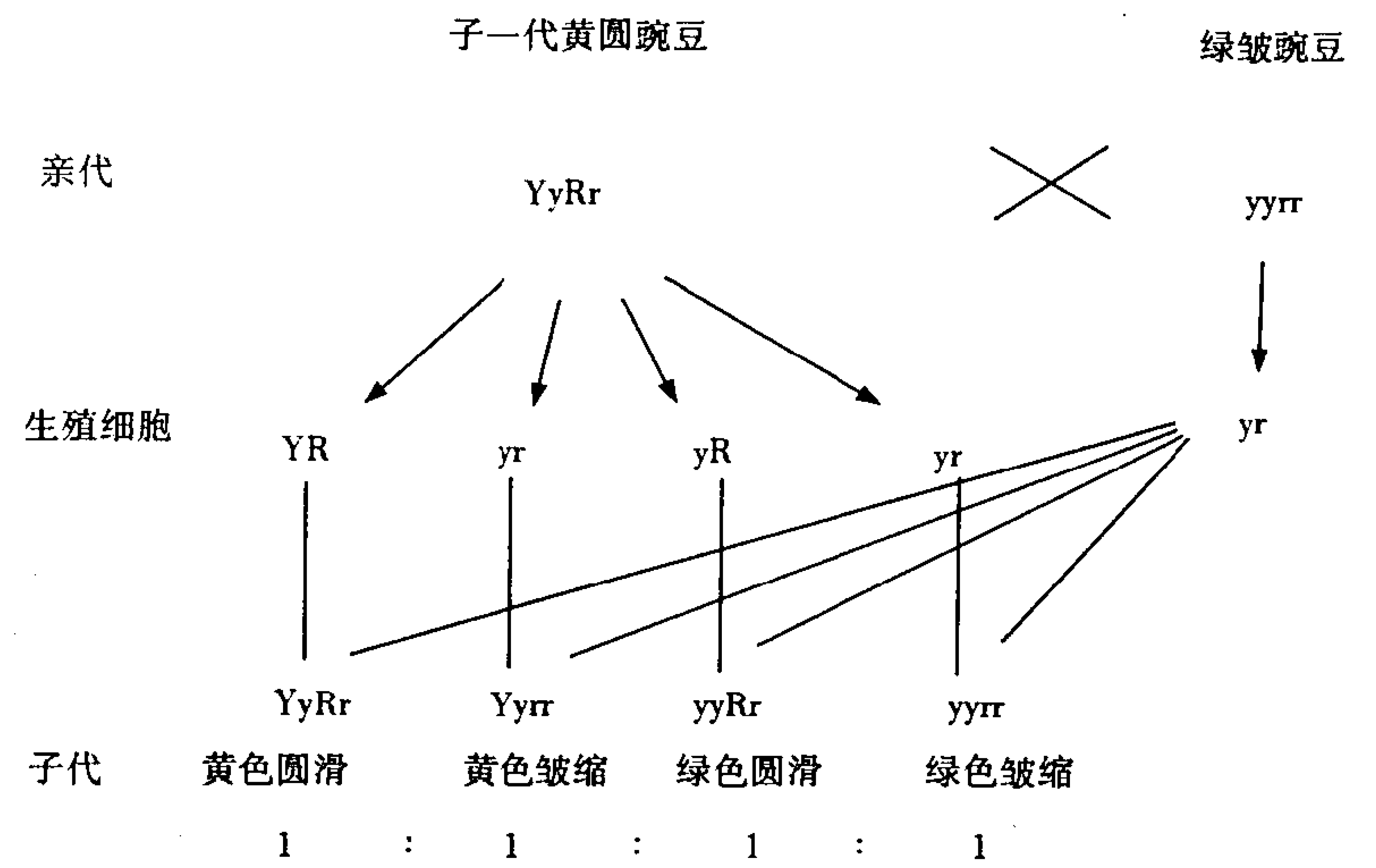


图 7－6　子一代黄色圆滑豌豆与绿色皱缩豌豆亲代测交图解

现代分子生物学对染色体上基因定位的研究证明,豌豆有 7 对染色体,控制黄、绿(Y、y)的等位基因在第 1 对同源染色体上,控制圆、皱(R、r)的等位基因位于第 7 对同源染色体上。孟德尔的基因自由组合定律适用于位于不同同源染色体上的两对或两对以上等位基因及其所控制的性状的遗传分析。

减数分裂中,同源染色体的分离和非同源染色体的自由组合是基因自由组合定律的细胞学基础。

(三)遗传性状的推导和概率计算

自由组合规律同样适用于人类性状的遗传,如人类遗传病的遗传分析。从临床上来看,如果在一个家系中同时具有两种或两种以上遗传病时,可以按照自由组合规律来进行分析。例如分析这样一例遗传病例:父亲是并指畸形患者(他的 3、4 指完全并合,除软组织相连外,末节指骨也互相连接,而且指甲也合并在一起),母亲正常,二人婚后生过 1 个先天性聋哑患儿。这对夫妇涉及到两种遗传病的遗传,必须按基因的自由组合规律进行遗传分析。其若再生第二胎,则可以应用基因的自由组合规律进行遗传分析和预测。其子女发病情况的分析如下:

由于现在已经确定并指畸形为显性遗传,由显性基因控制,假设该显性基因为 B;先天性聋哑是隐性遗传病,决定该隐性性状的是隐性基因 d。因为并指为显性遗传,这对夫

妇婚后生过一个聋哑但没有并指畸形的孩子，所以父亲是并指基因的杂合子 Bb(B 为并指基因，b 为正常基因)；母亲是正常基因的纯合子 bb。婚后生了先天性聋哑患儿，说明父母都是先天性聋哑基因 d 的携带者，基因型为 Dd(d 为聋哑基因，D 正常基因)。这样，就可以确定父亲的基因型为 BbDd，母亲的基因型为 bbDd。根据基因的自由组合规律，婚后所生子女的发病情况如图 7—7 所示：

父亲并指
BbDd

母亲正常
bbDd

BD	Bd	bD	bd	配子 / 配子
BbDD 并指	BbDd 并指	bbDD 正常	bbDd 正常	bD
BdDd 并指	Bbdd 并指聋哑	bbDd 正常	bbdd 聋哑	bd

图 7—7 两种遗传病的遗传图解

从图 7—7 可以看出，这对夫妇中，并指作为一种病来考虑，父亲是该病的杂合子(Bb)，将该致病显性基因 B 传递给子代可能性为 1/2，母亲是正常纯合子(bb)，因此他们每生一个子女患病(Bb)的可能性为 $1/2 \times 1 = 1/2$，即子代中患该病的患者即基因型为 Bb 的个体占 1/2；就先天性聋哑这一遗传病来考虑，父母亲都是杂合子携带者(Dd)，因此在子代中患者(dd)、携带者(Dd)、正常人(DD)的比例仍是 1∶2∶1，即患者仍占 1/4，携带者占 2/4，正常纯合者占 1/4；同样可以推出：每生一个子女有 1/4 的可能性为先天性聋哑患者。如果把两种病总计在一起分析，如果这对夫妇再生第二胎，该子女同时患有并指和先天性聋哑两种病(基因型为 Bbdd)的可能性为 $1/2 \times 1/4 = 1/8$，只患先天性聋哑(bbdd)的可能性为 $1/2 \times 1/4 = 1/8$，只患并指的可能性(基因型有两种 BbDD 和 BbDd)占 $1/2 \times (1/4 + 2/4) = 3/8$，无并指也无先天性聋哑的正常儿(基因型也有两种 bbDD 和 bbDd)的可能性只占 $1/2 \times (1/4 + 2/4) = 3/8$。

三、摩尔根的连锁与互换规律

美国杰出的生物学家摩尔根(T. H. Morgan，1866～1945)和他的同事、学生 B. Bridges 等人以果蝇为实验材料，在大量杂交实验的基础上，创造性地运用孟德尔的遗传规律，研究了连锁、互换和伴性遗传现象，把细胞学和遗传学结合起来，取得了丰硕的成果，确

立、形成、发展和丰富了染色体遗传学说，并提出了著名的连锁与互换定律（law of lmxage and crossing over）。摩尔根等人把遗传因子命名为基因（gene），因此染色体遗传学说也称为基因学说。

（一）摩尔根的果蝇实验及基因的连锁与互换规律

摩尔根在实验中发现，野生果蝇的身体灰色，翅膀较长，是灰身长翅类型，但在实验饲养过程中出现了黑身、残翅的突变类型，而且灰身对黑身是显性，长翅对残翅是显性。摩尔根以能稳定遗传的灰身长翅纯种果蝇与黑身残翅的纯种果蝇进行杂交试验。显然，子一代的表现型为灰身长翅性状类型。根据孟德尔遗传规律，显性性状灰身由显性基因 B 控制，显性性状长翅由显性基因 V 控制，隐性性状黑身、残翅分别由 b、v 控制，则亲本灰身长翅的基因型为 BBVV，亲本黑身残翅的基因型为 bbvv，杂合的子一代的基因型为 BbVv。

1. 完全连锁遗传（连锁定律）

摩尔根和他的学生发现，当子一代灰身长翅的杂合子（BbVv）是雄果蝇时，与双隐性黑身残翅（bbvv）的雌果蝇测交，按照孟德尔两对性状的自由组合定律预测，子一代雄果蝇将产生 BV、bV、Bv、bv 四种数量相等的精子，雌果蝇只产生一种 bv 卵子。受精后，将产生灰身长翅（BbVv）、灰身残翅（Bbvv）、黑身长翅（bbVv）和黑身残翅（bbvv）四种性状类型的果蝇，而且应为 1∶1∶1∶1 的比例。而实验结果并非如此，只有灰身长翅和黑身残翅两种类型，比例为 1∶1（图 7—8）。

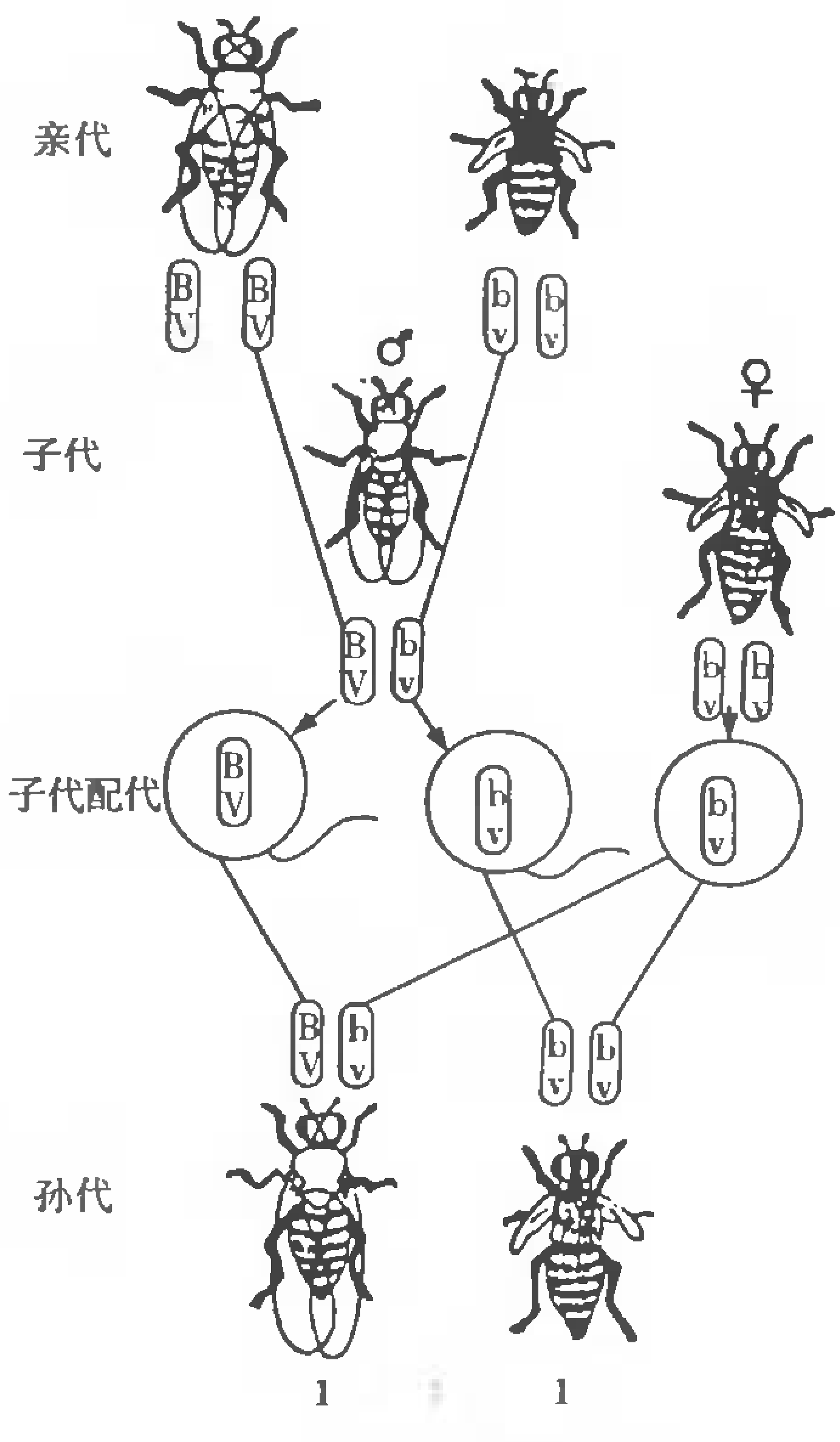


图 7—8　果蝇的完全连锁

为什么测交后代不符合孟德尔关于两对性状的自由组合规律？摩尔根根据基因与染色体的关系，假定：基因 B 和 V 同在一条染色体上，基因 b 和 v 同在另一条同源染色体上。在精子形成过程中，由于同源染色体彼此分离，含有 B 和 V 的染色体与另一条含有 b 和 v 的同源染色体彼此分离，各自随染色体进入到两个子细胞中去，形成数目相等的两种类型的精子。由于只有两种数量相等的 BV、bv 精子，分别与卵细胞受精后，其后代的基因型只能是 BbVv 和 bbvv 两种类型，因此决定了子一代测交后代只有两种相应的性状类型。这种遗传方式不同于基因的自由组合规律，不表现出基因的自由组合现象，而表现为 B 与 V 基因、b 与 v 基因的连锁。

摩尔根认为，这种两对或两对以上等位基因位于同一对同源染色体上，在遗传时，位于同一条染色体上的基因连在一起，不相分离而作为一个整体进行遗传传递的现象，叫连锁(linkage)。因此像上述杂种子一代中的果蝇，测交后代完全是两种亲本类型，不出现非等位基因间的自由组合，这种遗传现象，称为完全连锁(completelinkage)。

因此，位于同一条染色体上的非等位基因由于相互连锁在一起，而常常作为一个整体一同传递给子代，这种遗传方式，就是连锁遗传，或者称为连锁定律。

2. 不完全连锁遗传(互换定律)

在实验中，摩尔根等人又发现，如果是杂合的子一代中的雌果蝇与黑身残翅的雄果蝇测交，后代又产生了四种类型：灰身长翅、灰身残翅、黑身长翅、黑身残翅，但不像自由组合定律那样呈现 1∶1∶1∶1 的比例关系，而是大部分(83%)个体为亲本类型，少部分(17%)个体为重组类型(如图 7—9)。

为什么测交后代又出现了四种类型，而且亲本类型多，重组类型少？显然，这不是非等位基因之间的那种孟德尔式的完全自由组合模式。根据减数分裂过程中染色体的行为，摩尔根认为：基因在染色体上是固定在一定位置上的(称为基因座)，等位基因在两个同源染色体上的位点是一致的 。在子一代雌果蝇产生卵细胞时，基因 B 和 V 连锁在一条染色体上，基因 b 和 v 连锁在另一条同源染色体上，由于同源染色体非姐妹染色单体之间发生了互换(crossing over)，因此可以产生四种类型的卵细胞：BV、bv、Bv、bV，而雄果蝇只产生一种 bv 的精子，因此受精后，就形成了四种类型的后代：BbVv(灰身长翅)、bbvv(黑身残翅)、Bbvv(灰身残翅)、bbVv(黑身长翅)。

由于只有少数性原细胞在减数分裂过程中，同源染色体之间发生互换(crossing over)，因而导致只有少数的交换型 Bv、bV 配子，也就是少数等位基因与另一对等位基因形成新的连锁关系，出现了少数的基因重组类型。由于大部分性母细胞没有发生交换，仍旧形成亲本型配子，少数发身互换，形成重组型配子，所以测交后代出现两多两少(两个亲本类型多，两个重组类型少)的现象。

这样，由于互换，少数原本连锁在一起的基因之间的连锁关系被打破，非等位基因之间出现重组，测交后代中出现了少数亲本性状之间的重组类型，这就是不完全连锁(incoplete linkage)。不完全连锁的结果，使得少数原来连锁的基因因发生了互换而形成新的连锁关系，即该染色体上的基因组成类型发生了改变。这种现象就叫做互换或重组(recomMnation)。

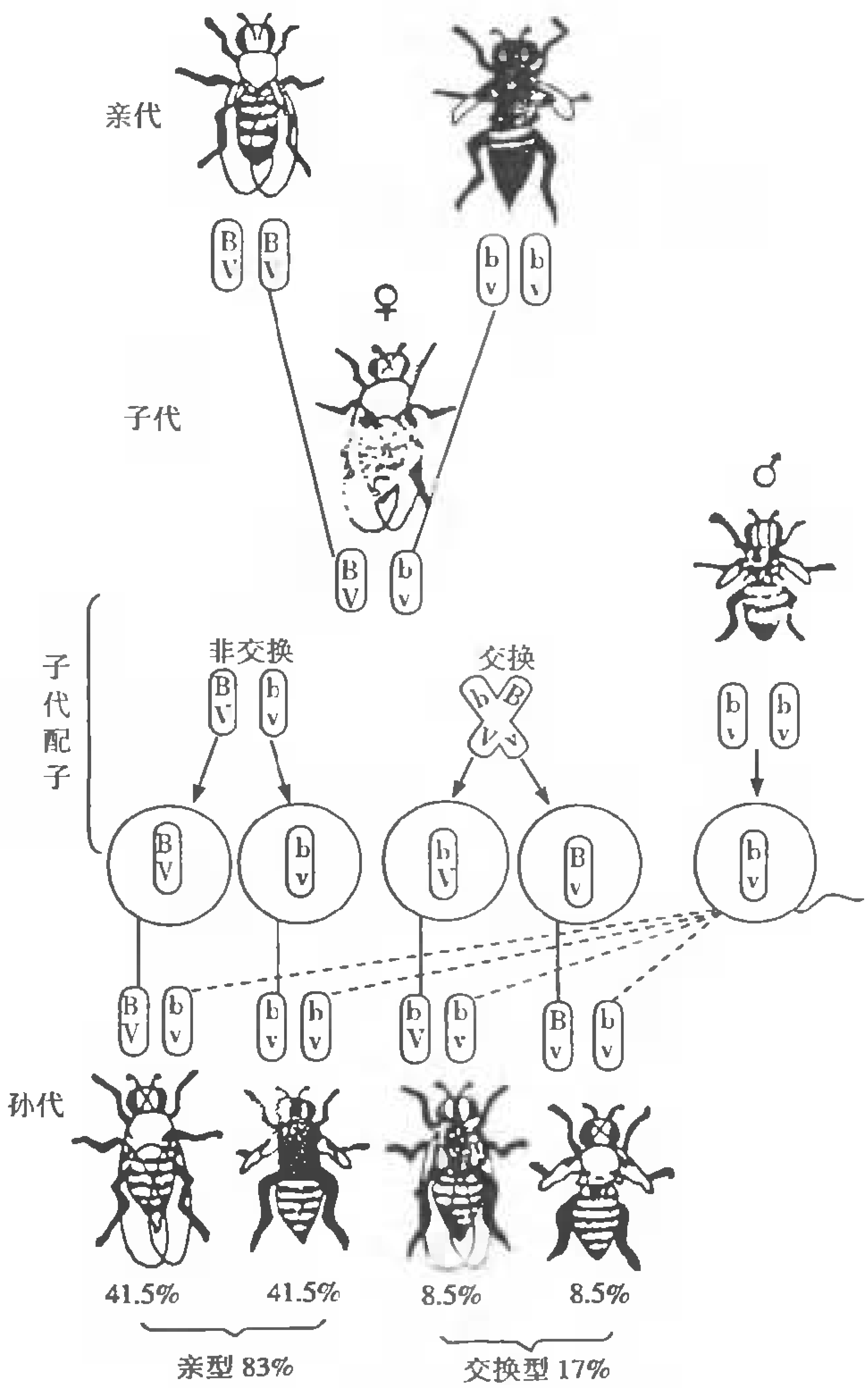


图 7—9 果蝇的不完全连锁

由于减数分裂过程中同源染色体的互换客观存在，基因之间的连锁关系是不完全的。这种不完全连锁的遗传规律，称为互换规律(参见图 7—10)。

(二)基因连锁与互换规律的实质

由于减数分裂过程中同源染色体的互换是客观存在的，因此基因之间的连锁关系是不完全的，而且如果连锁关系中的基因距离越远，交换的频率越高。这种同源染色体上的基因大多数连锁遗传，少数不连锁而互换遗传的现象，称为基因的连锁与互换规律。

减数分裂过程中同源染色体的联会、交叉互换和分离是连锁与互换定律的细胞学基础，互换定律的实质是少数非姐妹染色单体之间发生了交换而产生新的基因组合(如图 7—10)。

摩尔根发现基因的连锁与互换规律，与孟德尔的分离规律和自由组合规律同被称为

遗传的三大规律，共同奠定了现代遗传学的基础。

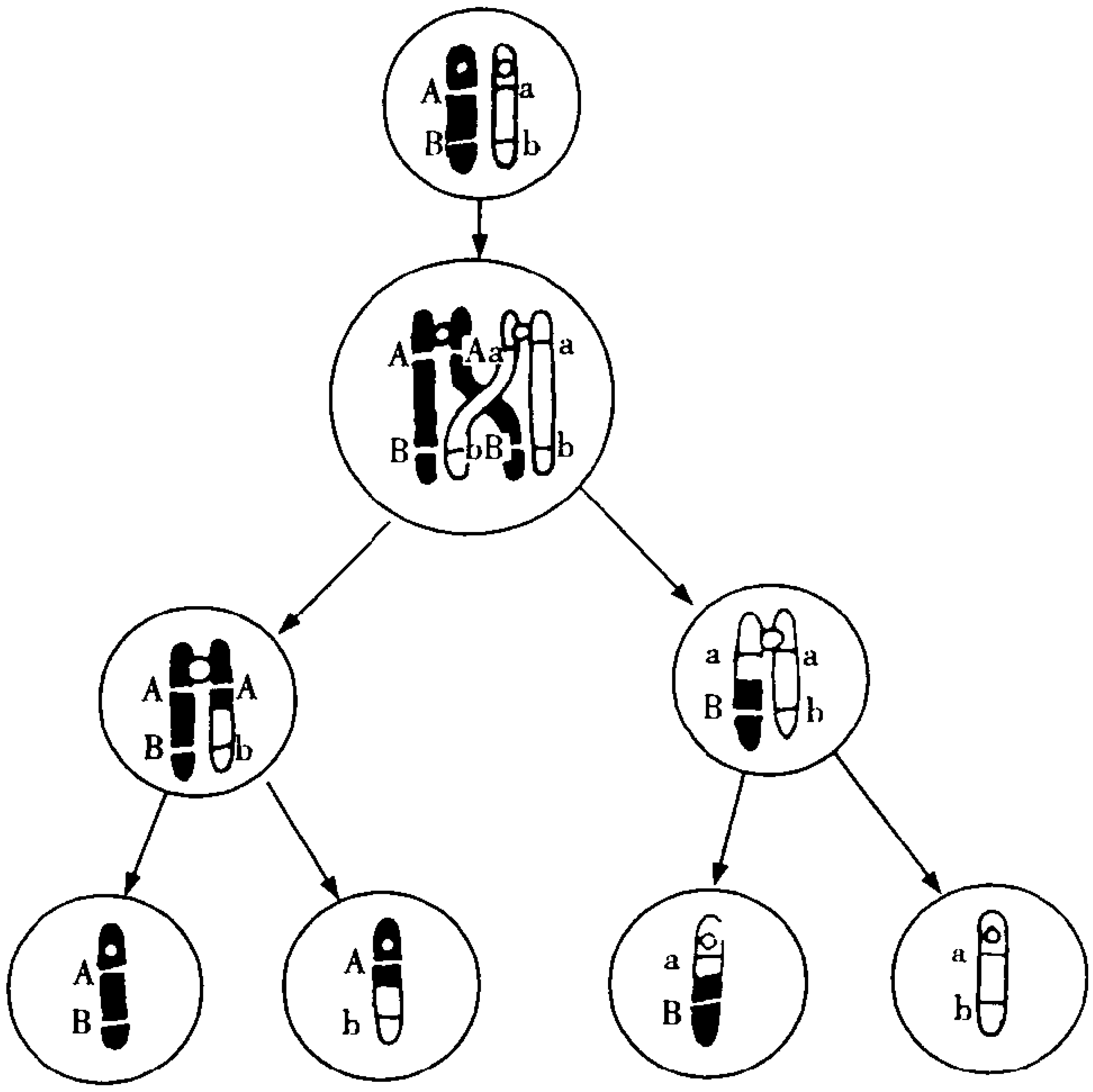


图 7—10 连锁基因互换示意图

（三）交换率与染色体作图

交换率也叫重组率，就是测交后代中重组类型所占的比例。例如，上述果蝇基因 B（或 b）与 V（或 v）之间的交换率为 17%。

$$交换率=\frac{交换型(或重组型)个体数量}{(亲本型 + 交换型)个体数量}\times 100\%=\frac{交换型配子}{亲本型配子 + 交换型配子}\times 100\%$$

显然，同一条染色体上的所有基因都有连锁关系，这样一条染色体上的基因共同构成了一个连锁群(linkage groups)。果蝇有四对同源染色体，正好构成 4 个连锁群；人类有 26 对同源染色体，构成了 26 个连锁群。杂交实验已经证明，2 个基因之间的距离靠得越近，其间染色体交叉的机会越少，基因间的交换率越小。也就是说，基因间的交换率反映了 2 个基因之间的相对距离。根据这一设想，可以以交换率的大小作为基因之间的距离，把染色体上的基因按顺序排列起来，绘成染色体的基因图谱，这样的遗传图谱就是染色体遗传图。

例如基因 A 与基因 B 之间的交换率为 10%，基因 A 与基因 C 之间的交换率 26%，而基因 B 与基因 C 之间的交换率是 16%，那么 3 个基因在染色体上的排列顺序如图 7—11 所示。

通过以基因交换率在染色体上作图，可以了解基因之间的相互位置，预测后代基因型和表现型的比例，在遗传实践中有着重要意义。

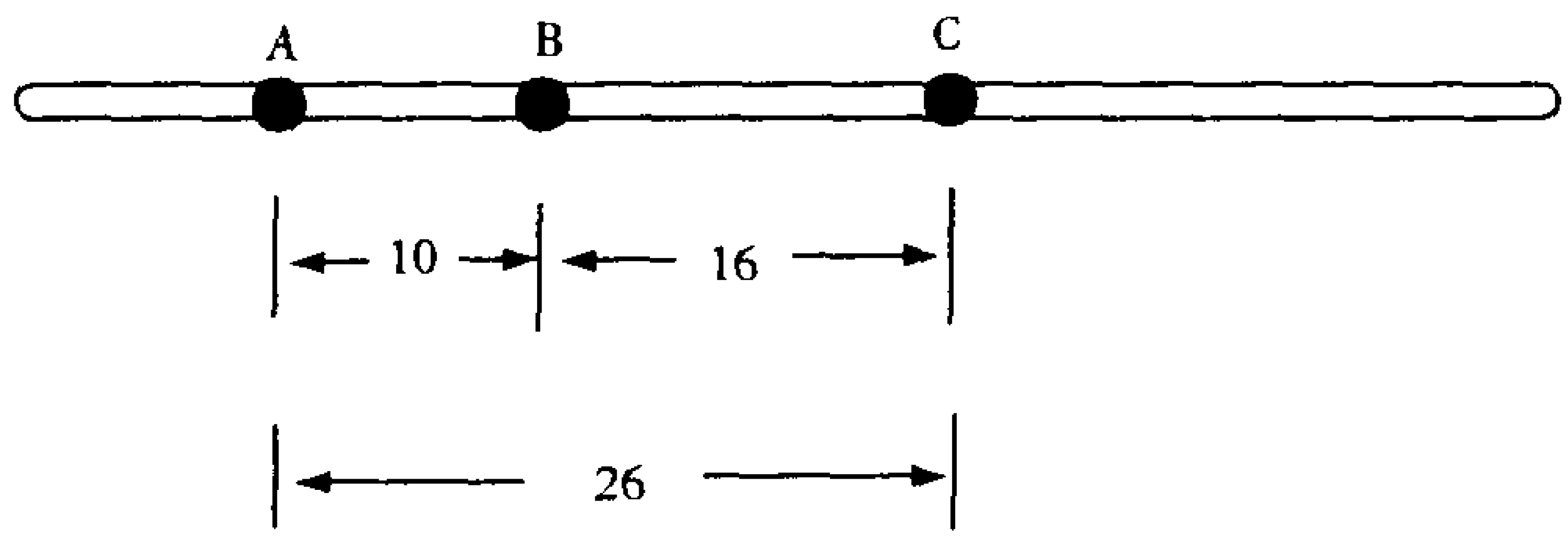


图 7－11　基因 A、B、C 遗传图谱

(四)遗传性状的推导与概率计算

由于基因之间的距离一定，相互之间交换率也固定在一定的大小。在临床上，如果某人患有两种单基因遗传病，这两对致病基因位于同一条染色体上，这两对致病基因将表现为遵循连锁与互换遗传规律。

例如，现在人类有一种显性遗传病，指(趾)甲髌骨综合症简称甲髌综合征，该症患者四肢畸形，指甲异常，髌骨缺如或发育不良，肘关节畸形，髌骨畸形。由于该病的致病基因与 ABO 血型基因都位于第 9 号染色体上，即呈连锁遗传关系，经遗传分析，二基因间的互换率为 18%。因此，如果一个 A 型血甲髌综合征患者与一个 O 型血的正常人婚配，生过一个甲髌综合症的 A 型血患儿和一个 O 型血的正常儿，则可以推知这对夫妇的基因型，及所生子女患甲髌综合症的几率。

从父子两代的情况可知，父亲的基因型为 NnI^Ai，母亲的基因型为 nnii，甲髌综合征的基因(N)与 A 型血的基因(I^A)位于同一条染色体上，从基因的连锁与互换规律可知，基因 N 与基因 I^A 连锁遗传的几率为 41%，互换遗传的概率为 9%。所以，这对夫妇以后所生的子女中 A 型血的大约有 41%将患甲髌综合症，但仍约有 9%的 A 型血者的指甲和髌骨正常(如图 7—12)。

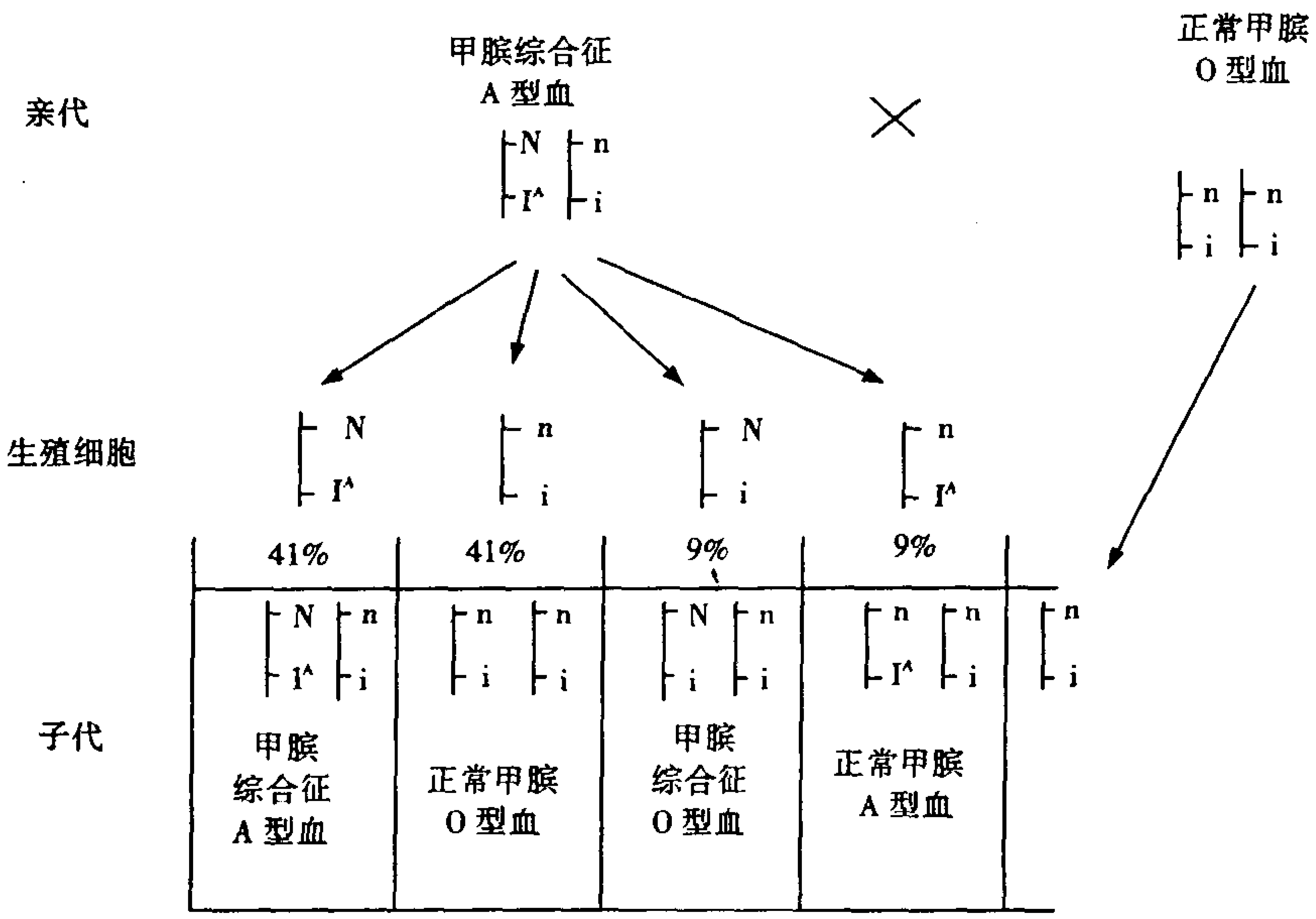


图 7—12　两种常染色体显性遗传性状的连锁和交换

第二节 单基因遗传病的遗传方式

从基因水平上说，根据参与控制性状的基因数量，可以将人类遗传病分为两大类：单基因遗传病（single－gene，disorders，monogenie disorders）和多基因遗传病（multifactorial disorders）。在单基因遗传病中，根据决定该疾病的基因所在的染色体不同（常染色体或性染色体），以及该基因性质的不同（显性或隐性），可以将人类单基因遗传病分为三种：①常染色体遗传病，其中包括常染色体显性遗传病和隐性遗传病；②X 染色体遗传病，包括 X 显性遗传病和隐性遗传病；③Y 染色体遗传病等。

显然，单基因遗传病遵循遗传的三大规律。要研究人类遗传病，首先必须依据遗传的三大规律，对各类遗传病的传递路径进行分析，探索其遗传特点，总结遗传规律。

一、常染色体隐性遗传病

如果某种遗传病由位于常染色体上的隐性致病基因控制，该致病基因的传递方式遵循常染色体隐性遗传规则，这类遗传病统称为常染色体隐性遗传病（autosomal recessive inheritance，AR）。这类疾病的特点是，个体基因型是杂合子（如 Aa）时，并不发病，只是致病基因的携带者（carrier）；只有隐性纯合子（如 aa）才是遗传病患者。

（一）一个常染色体系谱图的分析

研究人类性状的遗传规律不能采用杂交试验方法，一般采用系谱分析法（pedigree analysis）。所谓系谱（或称为系谱图）是指从先证者入手，追溯、调查其所有家族成员（直系亲属和旁系亲属）的数目、亲属关系及某种疾病（或性状）的分布等资料，并按一定格式将这些资料绘制而成的图解。所谓先证者（proband）就是指某个家族中第一个被医生或遗传研究者发现、确诊罹患某种遗传病或性状的患者或成员。系谱中不仅要包括具有该种性状或患有该种疾病的个体，也应包括家族的正常成员。系谱中常用的符号如图 7—13。通过对系谱图中家系的成员进行回顾分析，以便确定所发现的某一特定性状或疾病在这个家族中是否有遗传因素的作用及可能的遗传方式，从而为其他具有相同遗传病的家系或患者的预测和诊治提供依据。

例如，白化病是一个常染色体隐性遗传病，图 7－14 是我们曾调查的某白化病家系后绘出的家族系谱图。其中最先确定是白化病患者Ⅳ1 是先证者。

Ⅳ1 是先证者，是白化病患者，其致病基因必然来自于该患者的父母Ⅲ5 或Ⅲ6，而其父母Ⅲ5、Ⅲ6 又均未发病，而且Ⅲ5 父母Ⅱ3、Ⅱ4 和Ⅲ6 的父母Ⅱ5、Ⅱ6 也均未发病，Ⅰ1、Ⅰ2 也未发病但其只有一个女儿Ⅱ2 患此病，这些都说明该先证者的曾祖父母是该病的携带者，先证者的祖父Ⅱ3、外祖母Ⅱ5 都是该病的携带者，Ⅱ3、Ⅱ5 将致病基因传递给先证者的父母Ⅲ5、Ⅲ6，二者均成为白化病基因的携带者，其子女Ⅳ1 成为白化病患者。综观全系谱图，第一代无患者，第二代只有一个患者，第三代无患者，第四代有一个患者，其致病基因的传递规律遵循基因的隐性遗传规律，而且是致病基因位于常染色体上。由此可

以判断该病是常染色体隐性遗传病。

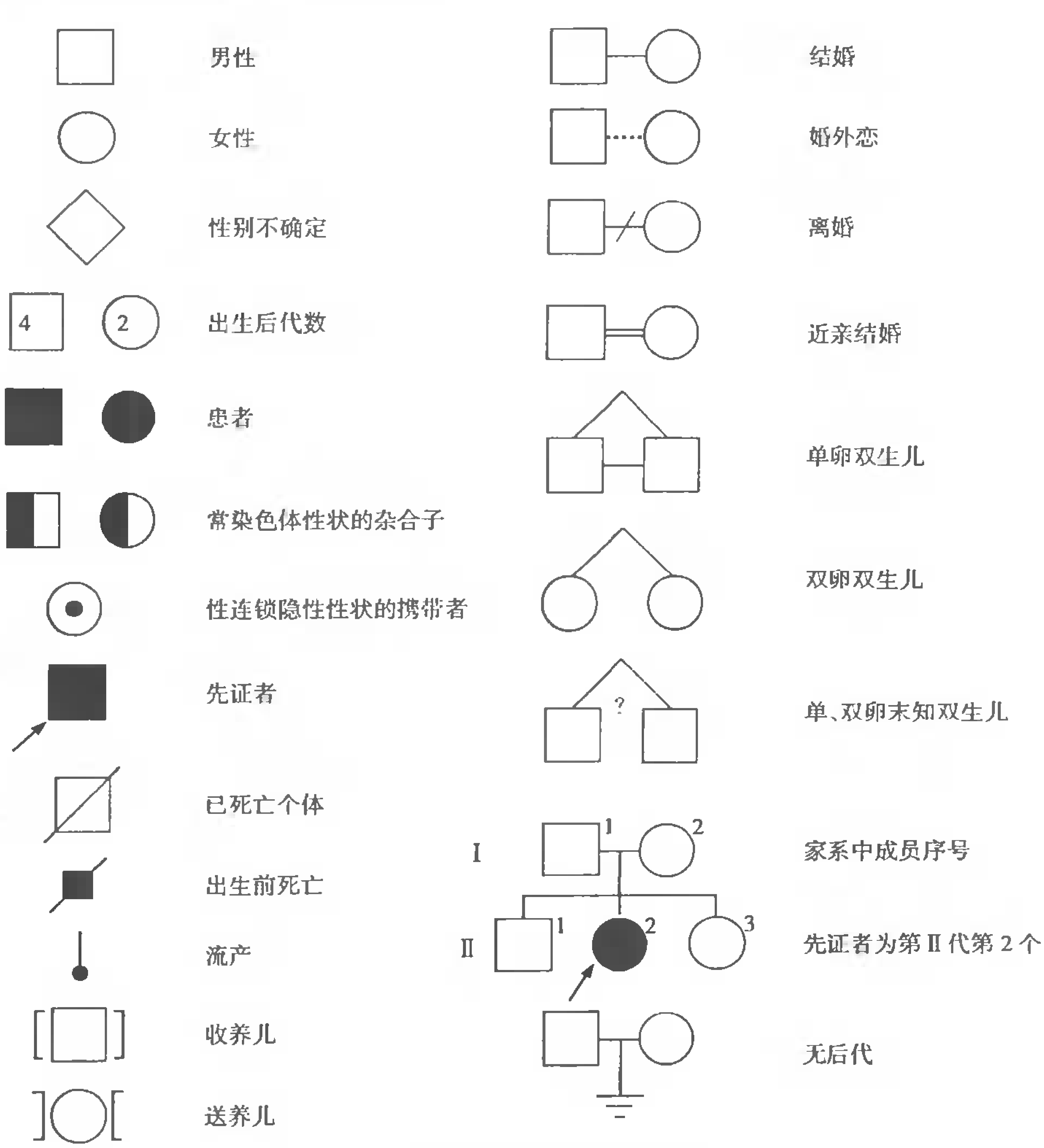


图 7—13　系谱中常用的符号

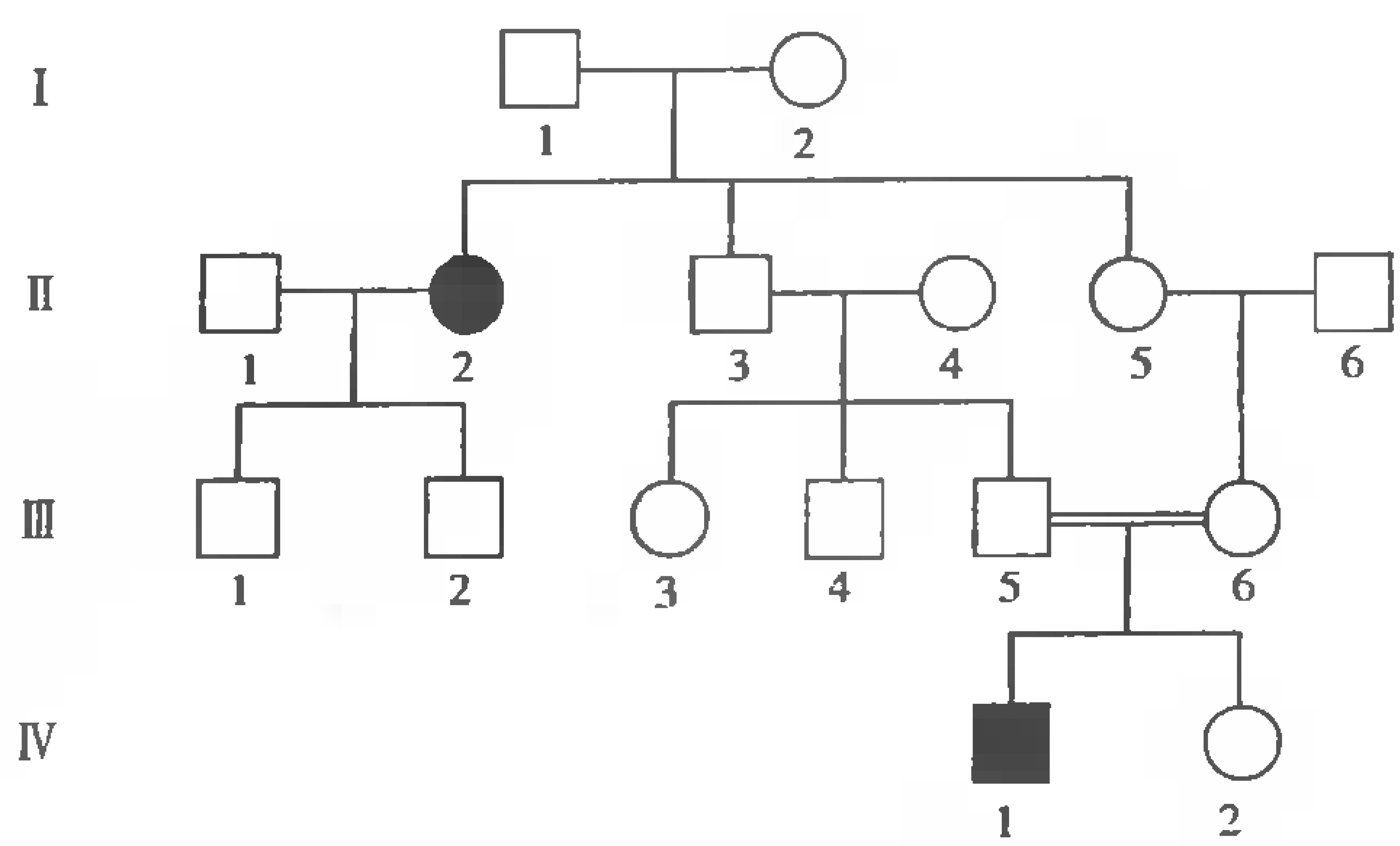


图 7—14　白化病的系谱

经过上述分析，如果设该隐性致病基因为 a，则Ⅱ2、Ⅳ1 的基因型都是 aa，表现为白化病患者患者；Ⅰ1、Ⅰ2、Ⅱ3、Ⅱ5、Ⅲ5、Ⅲ6 的基因型为杂合子 Aa，是隐性致病基因 a 的携带者；先证者的同胞Ⅳ2 的基因型有 1/3 的可能性为 AA、2/3 的可能性为 Aa(携带者)。从图中还可以看出，先证者的父母是近亲结婚，与Ⅱ1 及Ⅱ3 与正常普通人结婚相比，更容易生出白化病患者。

(二)基因传递规律

由于致病基因是隐性基因，因此该基因的分布可以分为患者(假设致病基因为 a，相应正常基因为 A，则患者的基因型为 aa，下同)、携带者(基因型为 Aa)、正常(基因型为 AA)三种情况。

1. *携带者致病基因的传递*

这是最常见的基因传递形式，因为一般说来，致病基因频率很低，约为 0.01～0.001，所以形成纯合体(aa)而发病的患者比较少，仅为 1/10 000～1/1 000 000。临床上比较常见的常染色体隐性遗传病也是由于携带者传递致病基因所致。

显然，携带者的致病基因传递同样遵循基因的分离规律：携带者(Aa)所形成的生殖细胞中一半含致病基因 a，另一半含正常基因 A，或者说携带者 Aa 每产生一个生殖细胞有 1/2 的可能性是带有致病基因 a。

在实际生活中，人群中最多的婚配类型是杂合子(Aa)与正常人(AA)婚配，子代中表现型全部正常，但其中有 1/2 是携带者(Aa)，或者说，这类夫妇每生育一个子女，都有 1/2 的可能性为携带者(Aa，如图 7－15)。

		携带者亲代 Aa	
		A	a
正常者亲代 AA	A	AA 正常	Aa 携带者
	A	AA 正常	Aa 携带者

图 7－15　携带者与正常人婚配图解

在实际生活中，常染色体隐性遗传病患者的双亲往往是致病基因的携带者(Aa)。根据基因的分离规律，父母携带者(Aa)婚后所生子女中，约有 3/4 的个体正常(AA 或 Aa)，其中约有 2/3 是携带者(Aa)；约有 1/4 子女是该病的患者(aa)。也就是说，夫妻双方都是携带者(Aa)结婚后每生育一次，都有 1/4 的可能性会生出该病的患儿(参见图 7－16)。这与孟德尔杂交实验的 F_1 代自花授粉的结果是相类似的。

		携带者亲代 Aa	
		A	a
正常者亲代 Aa	A	AA 正常	Aa 携带者
	a	Aa 携带者	aa 患者

图 7—16 携带者相互婚配图解

2. 双隐性患者致病基因的传递

由于患者是隐性纯合体(aa),因此患者所形成的所有生殖细胞或者说每一个生殖细胞都含有致病基因(a)。如果患者(aa)与正常个体(AA)婚配,所生后代都是携带者(Aa)。如果患者(aa)与携带者(Aa)婚配,所生子女将全部带有致病基因(a),而且其中一半是患者(aa)。换句话说,他们所生每一个子女带有致病基因(a)的可能性为 100%,而且每一个子女患该遗传病(aa)的可能性为 50%(见图 7—17)。如果双隐性个体相互婚配,其后代将全是患者。

		携带者亲代 Aa	
		A	a
隐性纯合亲代 aa	a	Aa 携带者	aa 患者
	a	Aa 携带者	aa 患者

图 7—17 隐性纯合子与携带者婚配图解

(三)系谱举例

图 7—18 是先天性聋哑的一个实际系谱图。先天性聋哑是一种常染色体隐性遗传

病，患者由于内耳发育不全而无听觉，不能学习说话而成为不应该是哑巴的哑巴，哑巴的根源是“遗传性耳聋”。在该系谱中，先证者Ⅳ2的父母Ⅲ5、Ⅲ6都不是先天性聋哑，但为表兄妹近亲婚配，而Ⅱ2是本病的患者，其致病基因由Ⅰ1、Ⅰ2传递而来，Ⅰ1和Ⅰ2肯定是本病的携带者，并将致病基因a传给了Ⅱ3和Ⅱ5，因此Ⅲ5和Ⅲ6分别从Ⅱ3和Ⅱ5获得了致病基因a，二者近亲结婚后又同时将致病基因传递给Ⅳ2，结果Ⅳ2获得一对纯合的致病基因aa，因而先天性地获得此病。此外，在这一系谱中，无连续数代都有患者发病的现象，男性和女性患病的机会均等等规律。因此，该系谱的致病基因传递特征完全符合常染色体隐性遗传规律，是常染色体隐性遗传病系谱图。

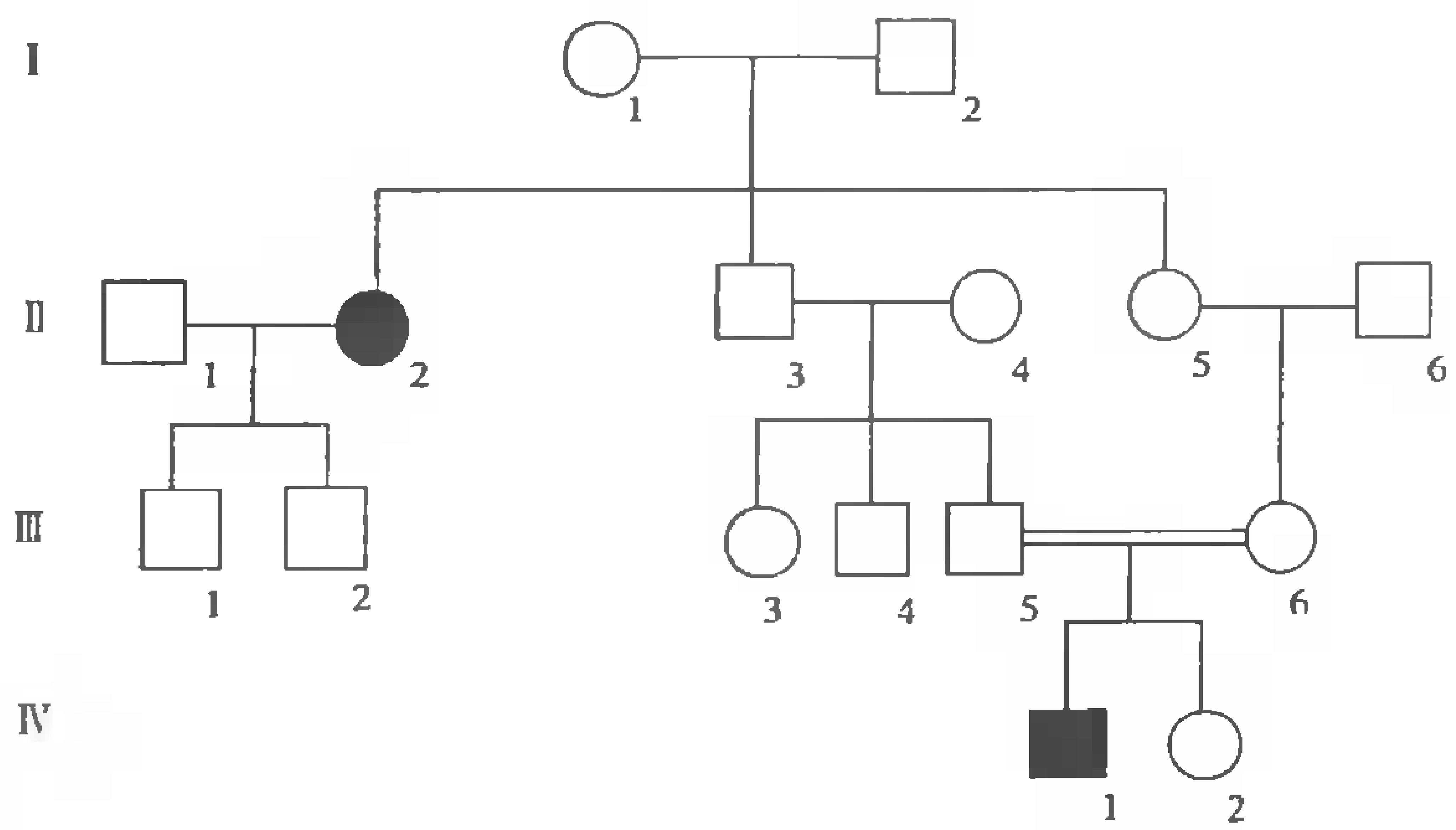


图7—18　一个先天聋哑的系谱

（四）系谱特点

一般认为，常染色体隐性遗传的典型系谱有如下特点：

（1）如果患者双亲都无病，但是他们肯定都是携带者(obligate carrier)。

（2）患者同胞中约有1/4为患病个体，这是由于患者的双亲往往是携带者婚配所致。但如果在同胞数量小于4的小家系中比例可能偏高，这是由于选样偏倚所致。

（3）患者的子女中一般无患儿，所以在系谱图中往往看不到该遗传病的数代连续发病现象即连续传递，而是散发或隔代传递的。这是由于患者的双亲是往往是携带者婚配形式，而且人群中最多的婚配类型是杂合子与正常纯合子的婚配。

（4）近亲婚配时，子女中患病风险比非近亲婚配者要高，而且致病基因频率愈低的疾病，近亲结婚所生子女患该病的风险愈高。这是由于近亲之间无疑从共同祖先那里继承了某些共同的致病基因，这样婚生子女患病的几率大大地高于一般群体。

（5）由于致病基因位于常染色体上，所以遗传病的发生与性别无关，男女发病机会均等。

上述典型特点可以归纳如图7—19所示。

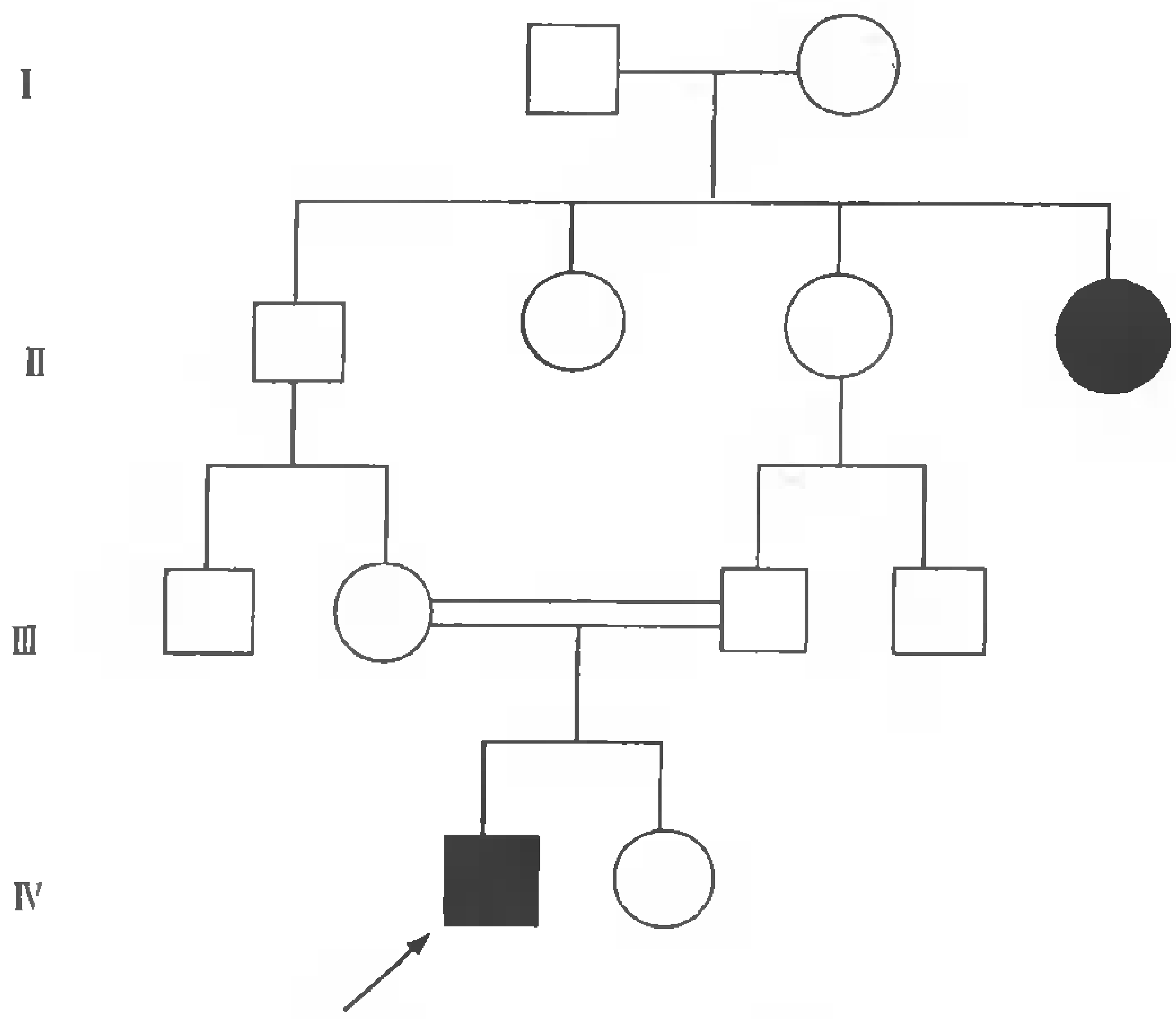


图 7—19 常染色体隐性遗传的典型系谱

(五)亲缘系数与近亲结婚

近亲结婚为什么会提高常染色体隐性遗传病的发病率？这是因为他们之间的亲缘系数较高。亲缘系数(coefficient of relationship, coefficient of kinship)就是有共同祖先的两个人，在某一位点上具有同一基因的概率。按照等位基因分离规律，每传一代得到其中一个等位基因的概率是 1/2，如亲子之间的亲缘系数为 1/2，同胞之间的亲缘系数也是 1/2，祖孙之间的亲缘系数为 $1/2 \times 1/2 = 1/4$。

所谓近亲结婚(consanguineous marriage)是指两个婚姻配偶在几代之间，有共同祖先的婚配。一般只追溯 3 至 4 代，即在曾(或外曾)祖父母以下有共同祖先的，均视为近亲结婚。由于这两个近亲配偶可能从共同祖先传到相同的基因，所以当其中一个是某种只致病基因的携带者时，另一个很可能也是携带者，因此他们婚配生育时，两个相同隐性基因相遇而产生患儿的机会必然比随机婚配的配偶要高得多。

以姨表兄妹婚配为例，设表兄为杂合子 Dd，则他杂合子的概率为 1；表兄隐性基因 d 来自外祖父的概率为 $1/2 \times 1/2$。外祖父把他的隐性基因 d 传给他的外孙女的概率也是 $1/2 \times 1/2$，这两个事实(即表兄带有隐性基因 d 的同时，其表妹也带有隐性基因 d)的概率是各自事件概率的乘积，即 $(1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/16$，这就是隐性基因 d 来自共同外祖父的概率。当然表兄妹同时具有的隐性基因 d 也可能来自外祖母，其概率是同样的。因此在表兄为杂合子时，他表妹也为杂合子的总概率是 $(1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) + (1/2 \times 1/2) \times (1/2 \times 1/2) = 1/8$，这也就是说姨表兄妹的亲缘系数为 1/8。

已知在杂合子 Dd 相互婚配时出生隐性遗传病的概率是 1/4，因此在肯定表兄为杂合子时，如其与表妹结婚，婚后生出该遗传病的概率为 1(表兄) × 1/8(亲缘系数) × 1/4

(患病概率) = 1/32。

隐性遗传病基因在人群中是稀有的。在随机婚配情况下,杂合子相互婚配的概率是很低的。例如半乳糖血症在人群中是杂合子携带者的频率大约是 1/150,这样,两个杂合子婚配的概率就是 1/150 × 1/150 = 1/22 500,他们生出患儿的概率是 1/22 500 × 1/4 = 1/90 000;但姨表兄妹婚配,生出患儿的概率为 1/150 × 1/8 × 1/4 = 1/4 800。即表兄妹婚配,出生半乳糖血症患儿的风险要比随机婚配高约 19 倍。由此可见,《婚姻法》禁止近亲结婚是有科学依据的。

如果隐性遗传病的发病率越低,群体中杂合子的频率越低,那么随机婚配出生患儿的可能率越低;但对于近亲婚配而言,绝对危险率是有所下降,但相对危险率反而升高。

综上所述,婚配双方的亲缘系数可以用来估计他们遗传基础的相似程度。表 7—3 就是常见血亲的亲缘系数。

表 7—3 常见血亲的亲缘系数

与先证者的亲缘关系	亲缘系数
一卵双生	1
一级亲属(父母、同胞、子女)	1/2
二级亲属(祖父母/外祖父母、叔姑/舅姨、半同胞、侄/甥、孙子女/外孙子女)	1/4
三级亲属(曾祖父母/外曾祖父母、曾孙子女/外曾孙子女、一级表亲)	1/8

据统计,常染色体隐性遗传病已发现 2 000 余种。临床上常见的常染色体隐性遗传病还有:①头小畸形前额狭小症;②多囊肾(婴儿型);③肝豆状核变性;④呆小病;⑤脱髓鞘病;⑥扭转痉挛;⑦胰腺囊性纤维病变;⑧半乳糖血症;⑨黑蒙性痴呆;⑩全身性白化病;⑪先天性白内障;⑫视网膜色素变性;⑬婴儿型青光眼;⑭全色盲;⑮先天性聋哑;⑯先天性鱼鳞癣;⑰先天性肾病综合征;⑱范可尼氏综合征;⑲直力性蛋白尿等。

二、常染色体显性遗传病

如果致病基因是显性基因(设致病基因为 A,正常基因为 a,下同),且在常染色体上,致病基因的传递方式遵循常染色体显性遗传规律,这类遗传病称为常染色体显性遗传病(autosomal dominant inheritance,AD)。一般说来,常染色体显性遗传病很少有纯合的患病个体,患者大多是杂合体。因为纯合体患者 AA 的病情往往十分严重,出生之前就已胎死腹中。而且患者基因型 AA 中的两个基因 A,必然一个来自父方一个来自母方,如果患者的基因型是 AA 即父母两人都是该家族性遗传病患者,这种婚配形式在现实生活中毕竟极少极少。

(一)致病基因的传递规律

现实生活中,患者的基因型多为杂合子(Aa)。根据基因的分离规律,杂合子患者(Aa)在形成生殖细胞时,含有致病基因 A 的配子占 1/2,正常配子 a 占 1/2,也就是该患

者(Aa)所形成的生殖细胞含有致病基因(A)的可能性为 1/2。

因此，基因型为 Aa 的个体与正常人 aa 结婚，婚后所生子女中约有 1/2 是患者(Aa)，1/2 是正常人(aa)。也就是说，患者(Aa)的致病基因(A)有 1/2 的可能性传递给后代，而且他们每生育一次，其子女都有 1/2 的患病风险(见图 7—20)。

		患者亲代 Aa	
		A	a
隐性纯合亲代 aa	a	Aa 患者	Aa 正常
	a	Aa 患者	aa 正常

图 7—20　杂合子患者与正常人婚配图解

如果父母双方均是杂合子患者(基因型为 Aa)，则他们的子女患病风险为 3/4 (1/4AA、2/4Aa、1/4aa)，而且他们每生育一次，子女都有 3/4 的患病风险(见图 7—21)。

		患者亲代 Aa	
		A	a
患者亲代 Aa	A	AA 严重患者，致死?	Aa 患者
	a	Aa 患者	aa 正常

图 7—21　杂合子患者相互婚配图解

现实生活中可能有极少数的纯合体患者(AA)，则其所产生的生殖细胞均含有致病基因(A)，无论其婚配对象是正常人还是患者，所生子女均含有致病基因(A)，均是该遗传病患者(AA 或 Aa)，当然这种情况是十分稀罕的。

（二）系谱举例

图 7—22 是一个家族性结肠息肉症(FPC)的系谱图。FPC 是一种常染色体显性遗传病，该遗传病显性致病基因(假设该致病基因为 A)现已查明位于第 5 号染色体长臂上。FPC 患者的症状是结肠和直肠壁上有许多大小不等的息肉，常伴有血性腹泻而被误诊为肠炎，其实这是一种癌前病变征兆。此病患者的息肉可以发生恶变而成结肠癌。在该系谱中，先证者Ⅱ3 的结肠息肉已恶变为结肠癌，手术后又复发。他的母亲Ⅰ2 和姐姐Ⅱ3 均已死于结肠癌。由于结肠癌患者Ⅰ2 的子女中有两人是患者，两人正常，由此可以判定其母亲是只含有一个显性致病基因的杂合子患者(Aa)，她的致病显性基因(A)传递给了Ⅱ1 和Ⅱ3，但可以肯定Ⅱ1、Ⅱ3 也是杂合子患者(Aa)。此系谱图的基因传递特征符合常染色体显性遗传规律。先证者Ⅱ3 的三个子女现均无症状，可能是由于他们年龄尚小，还未出现恶变。但是可能已有结肠息肉，因为他们每人患该遗传性结肠癌的可能性均有 1/2，应及时定期检查诊断和治疗，以防癌变发生。

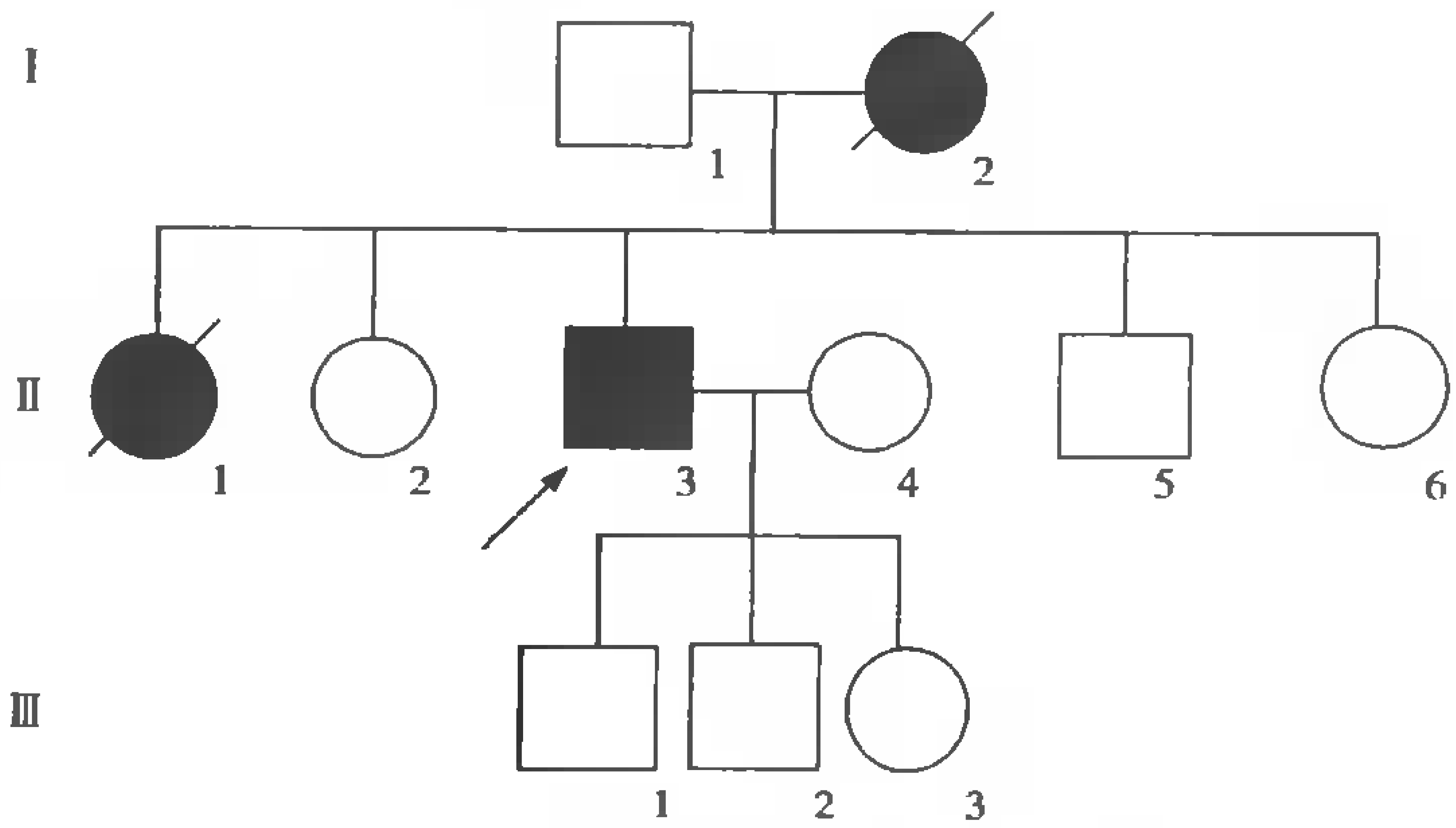


图 7—22　一个家族性结肠息肉症的系谱

（三）系谱特点

从以上病例中，可见常染色体显性遗传病的典型遗传方式一般有如下特点：

(1)如果患者的父母只有一方患病，则该致病基因一定是从其亲代患者处传递而来。由于致病基因(A)是稀有的，显性的纯合体患者(AA)是极少极少的，因此患者的亲代患者大多数是杂合子(Aa)，患者本人大多也是遗传病杂合子患者(Aa)。有时也可以见到双亲无病，而子代患病的情况，这可能是由于新发生的基因突变所致(基因突变将在第八章中讲述)。

(2)患者的双亲中必有一个为患者。因为患者的致病基因必由其亲代遗传而来。

(3)患者(Aa)同胞中 1/2 将会发病(Aa)，这是由于患者的父母往往只有一方是患者，而且是杂合子患者。当然这一比例需要在兄弟姐妹较多的家庭中方能看到，对于同胞数较少的小家系，则需将多个平行的小家系汇总成一个较大的系谱后，方能看到近似的患病(Aa)比率。

(4)患者(Aa)所生子女中，约有 1/2 的个体将患病(Aa)。也就是说患者(Aa)与正常

个体(aa)结婚后，每生一个子女都有 1/2 的风险是该病的患者(Aa)。

(5)本病在其家系中一般连续几代都有发病患者，即表现为所谓连续性遗传。

(6)由于致病基因位于常染色体上，所以遗传病的发生与性别无关，男女发病机会均等。

如图 7—23，是 1903 年报道的人类第一个常染色体显性遗传病(完全显性)的系谱图，它是一个短指症的美国家族系谱图，有着典型的常染色体显性遗传特征。

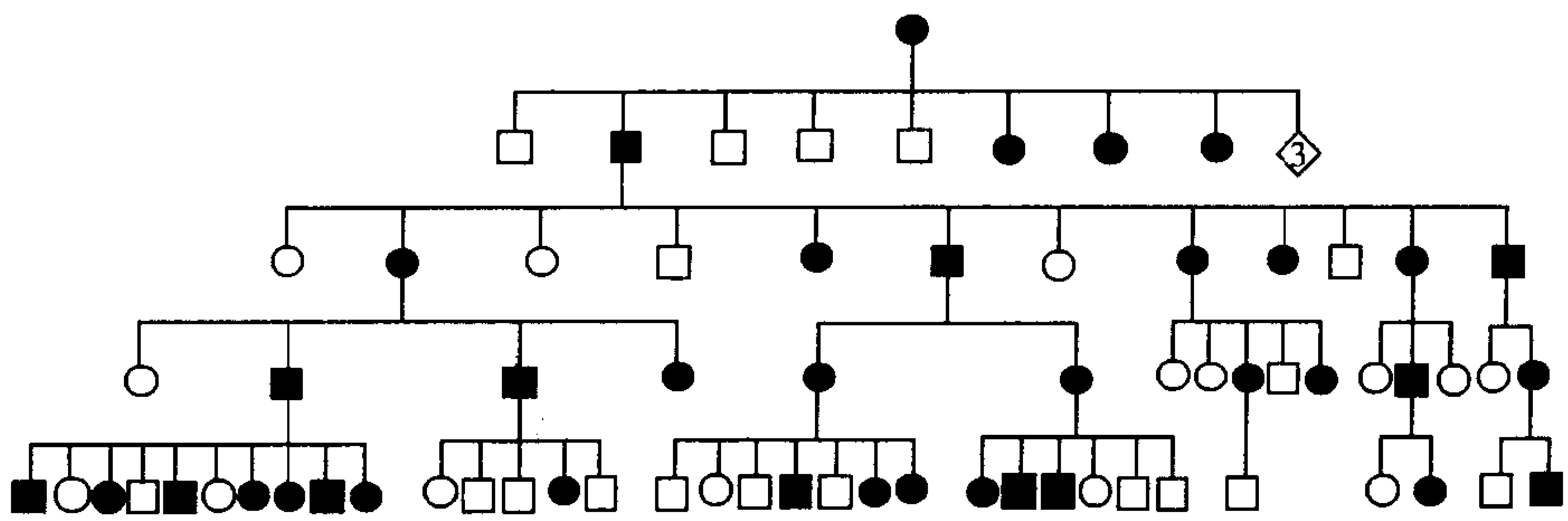


图 7—23 1903 年 Farabee 报道的短指症家族的系谱

(四)进行常染色体遗传病分析时应注意的几个问题

在前面我们介绍了显性基因的相对性，因此在进行常染色体显性遗传病系谱分析时，要充分注意。除了致病基因是完全显性的遗传情况外，还有的遗传病是不完全显性遗传、共显性遗传等。这几种情况在本章的前半部分我们已经进行了讨论，这里继续介绍不规则显性、延迟显性等遗传现象，供系谱分析时参考。

1. 不规则显性

不规则显性(irregular dominance)是指在常染体显性遗传中，杂合子(Aa)在不同的条件下，可以表现为显性，表达出相应的显性性状；也可以在另外的条件下，表现为隐性，表达为隐性性状，即显性性状的表达不规则，故称为不规则显性遗传(irregular dominant inheritance)，又称为条件显性遗传(conditional dominant inheritance)。显性性状在杂合状态下是否全部得到表现，受到机体内外各种因素的影响。一个显性基因在杂合状态下能否得到表现，可用外显率(penetrance)衡量。外显率是指一定基因型的个体，在特定的环境中形成相应表现型的比例，一般用百分率来表示。例如：在 80 名杂合子(Aa)中，只有 60 名形成了与基因 A 相应的性状，另外 20 名未出现相应性状，这时基因 A 的外显率，等于 75%(60/80)。因此在杂合子中，如果外显率为 100%者则为完全显性，低于 100%者就是不完全外显(或外显不完全)。事实上有些基因的外显率很低，只有 20%～30%，而又有些则可以达到 70%～80%。由于不完全外显的存在，所以在有些显性遗传病的系谱中，可以看到隔代遗传的现象。

图 7—24 是一个多指症的系谱图，先证者Ⅱ2 的 3 个子女中有 2 个患病，而且其伯父是该病患者，说明先证者确实带有该显性致病基因。虽然先证者自己未患病(这就是由于外显不完造成的)，但他可以将致病基因传给后代，表现出所谓隔代遗传现象，这就是不规则显性遗传的一种表现。

显性致病基因在杂合状态下除有外显率的差异外，还有表现度(expressivity)的不

同。所谓表现度，就是同一种基因型的杂合体在不同的遗传背景和环境因素的影响下，所患遗传病的严重程度有区别。例如：成骨不全症的杂合体患者，可以同时有骨质脆弱、多发性骨折、蓝色巩膜和耳聋，也可只有一种或两种临床表现，也就是临床症状有差异。外显率是表不表现的问题，表现度是表现程度大小的问题。可以设想，如果杂合体的表现度非常轻，以致没有什么临床表现，就会出现不完全外显而引起外显率的改变。因此，表现度是个“量”的问题，随着这个“量”的积累，就会产生外显率这个“质”的飞跃。

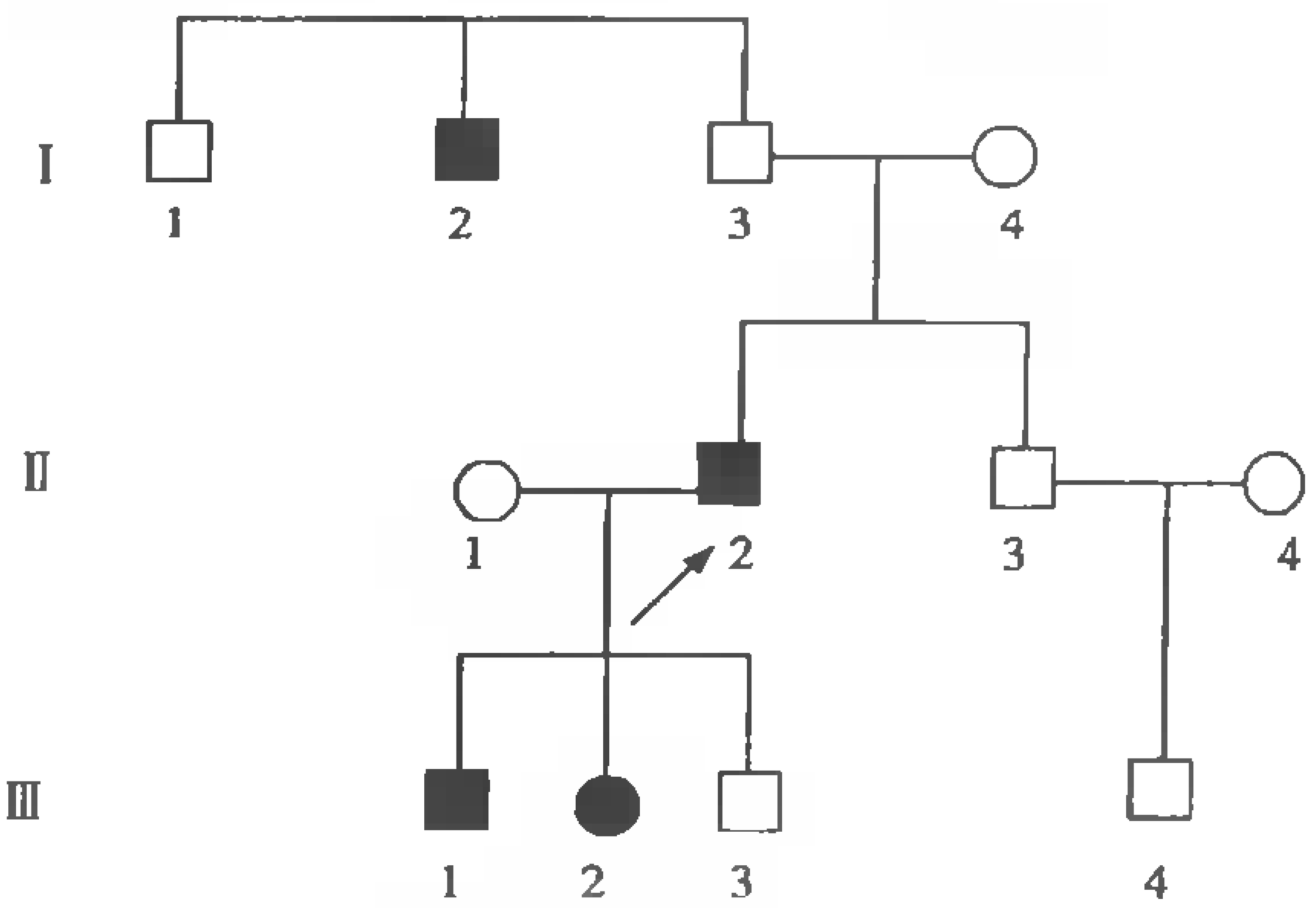


图 7—24　一个多指的系谱

2. 延迟显性

这是指在常染色体显性遗传中，杂合子患者(Aa)在生命的早期，致病基因(A)并不表达，只有到达一定年龄以后，其作用才表达出来而出现相应的遗传性状，这种遗传，称为延迟显性(delayed dominance)。例如，Huntington 舞蹈症，一般发病年龄在 30～40 岁期间(但也有在 10 余岁或延迟到 60 岁以后才发病的病例)。又如，遗传性小脑运动失调(Marie 型)呈延迟显性遗传，杂合体在 30 岁以前没有症状，35～40 岁才逐渐发病。在图 7—25遗传性小脑运动失调(Marie 型)系谱中，Ⅳ1 为患者，由于他的五个弟妹与他有 1/2 的亲缘关系，而且该病有延迟显性遗传的特点，因此他们目前虽然没有发病，这是可能是由于他们现在还年轻、不到 20 岁，但将来仍有发病的风险(1/2)。只有超过 40 岁以后，发病的风险才可能会减少。

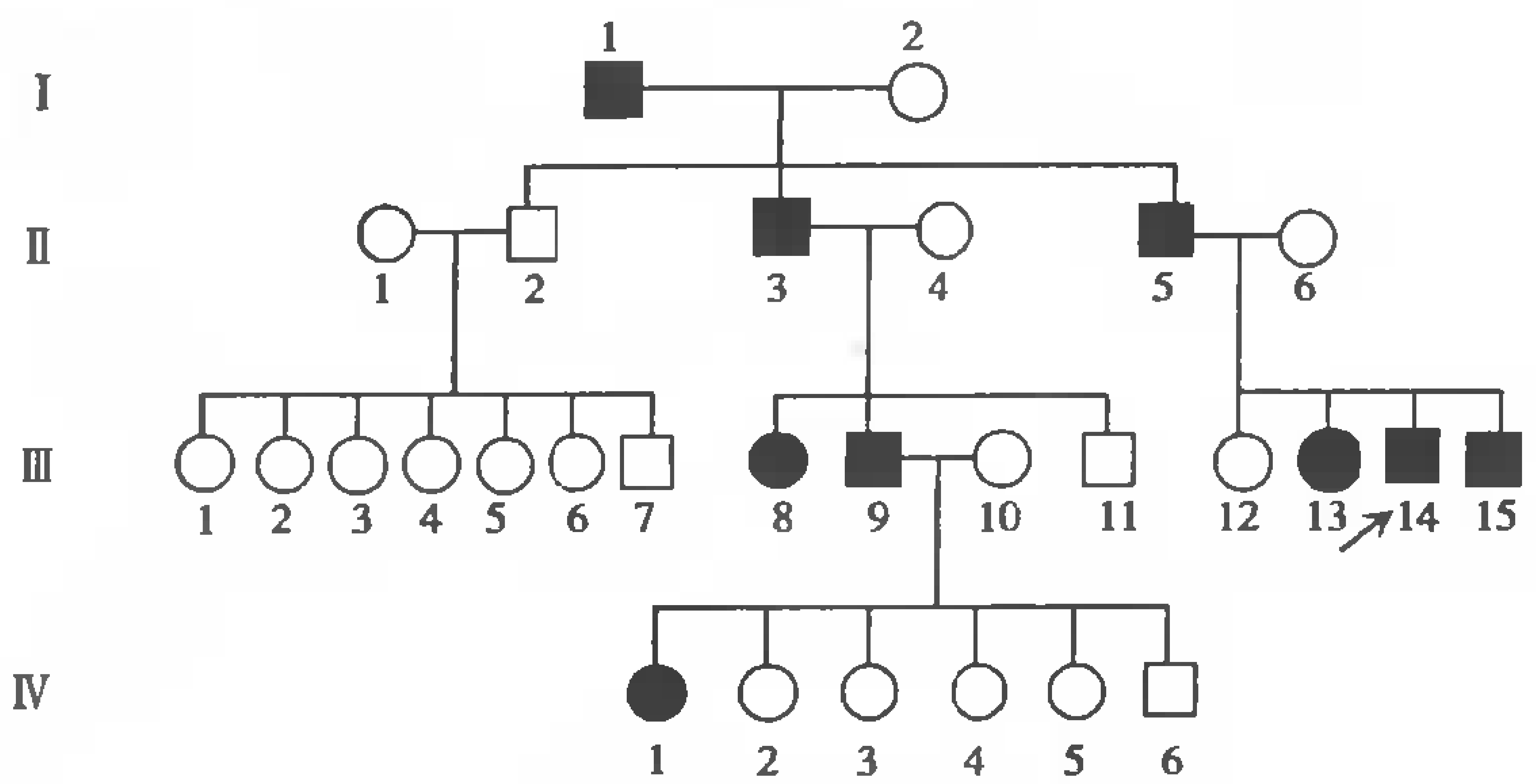


图 7—25　一个遗传性小脑性运动失调的系谱

据统计，常染色体显性遗传病有4 000多种。常见的常染色体显性遗传病还有：①多指畸形；②并指畸形；③非球形及RBC溶血性贫血；④遗传性毛细血管扩张症；⑤血小板无力症；⑥多囊肾（成人型）；⑦膀胱外翻；⑧肾性糖尿病；⑨家族性心脏病；⑩软骨营养障碍；⑪先天性成骨障碍；⑫先天性肌强直；⑬偏头痛；⑭遗传性小脑运动失调；⑮结节脑硬化症；⑯多发性神经纤维瘤；⑰局部白化病；⑱多发性家族性肠息肉；⑲先天性外耳道闭锁；⑳过敏性鼻炎；㉑遗传性神经性耳聋；㉒晶状体异位；㉓神经母细胞瘤；㉔黄斑变性；㉕先天性眼睑下垂；㉖先天性鳞皮病；㉗皮囊角化；㉘瘢痕疙瘩；㉙大疱性表皮松懈症；㉚家族性良性慢性天疱疮；㉛牙齿缺如；㉜多胎妊娠；㉝家族性高胆固醇血症等。

三、X染色体隐性遗传病

如果一些致病基因位于X染色体上，那么该基因在上下代之间的传递是随着X染色体的传递而传递，这种遗传方式称为X连锁遗传（X－linked inheritance）。

由于男性和女性的性染色体组成不同，女性为XX，男性为XY，这使与X染色体相连锁的基因的传递方式具有独特的规律。首先，女性有两条X染色体，基因的显隐关系显然与常染色体相同，显性致病基因A在杂合子（X^AX^a）的女性患者中，致病基因A的传递规律是显性遗传；而隐性致病基因a的传递规律是隐性遗传。对男性来说，只有一条X染色体，Y染色体短小而且缺少同源节段，所以男性中只有成对等位基因中的一个基因，称半合子（hemizygote）。因此，男性的X染色体上只要有了致病基因，无论该基因是显性还是隐性，就能表达出遗传病性状。

如果位于X染色体上的致病基因是隐性基因，则这种遗传病称为X染色体隐性遗传病（X－linked recessive inheritance）。

根据基因的分离规律，在X染色体上的致病基因的传递方式与位于常染色体上的基因传递方式有所不同，具有其自身特点。男性的致病基因只能从其母亲处传递而来，将来传给自己的女儿，这这种遗传现象称为交叉遗传（criss－cross inheritance）。

（一）基因传递特点

由于疾病的致病基因是隐性基因（假设致病基因以隐性基因a代表，正常基因以A代表），而且位于X染色体上，因此女性在杂合态（X^AX^a）时并不发病，只有是纯合子（X^aX^a）时才表现出遗传病；而男性只要含有致病基因（X^aY）就表现出遗传病。因此X染色体隐性遗传病的致病基因的传递方式和发病规律与性别有关，是与X染色体连锁遗传的遗传病。这是X染色体隐性遗传病致病基因的遗传特点。

由于隐性致病基因a位于X染色体上，因此该类遗传病患者或携带者可分为三种情况：男性患者（X^aY），女性携带者（X^AX^a），女性患者（X^aX^a）。显然，致病基因是罕见、稀有的，所以自然界中，男性患者（X^aY）多于女性患者（X^aX^a），女性携带者（X^AX^a）多于女性患者（X^aX^a）。由减数分裂可知，致病基因a同样是随着同源染色体的分离而进人相应的配子中，而且与X染色体连锁遗传。因此他们的致病基因a传递规律可以总结如下：

1. 男性患者致病基因的传递

由于男性患者的基因型为 X^aY，只能产生两种类型的精子细胞 X^a、Y（如图 7－26），其中 X^a 只能传递给他的女儿，Y 只能传递给他的儿子。

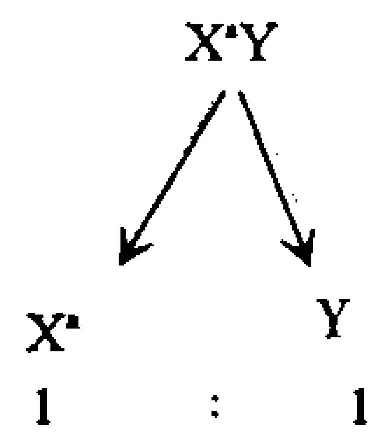


图 7－26 男性产生两种类型的精细胞

2. 女性携带者致病基因的传递

由于女性携带者（X^AX^a）产生两种卵细胞 X^A、X^a，而且各占 1/2，也就是每产生一个卵细胞就有 50％的可能性带有致病基因 a（如图 7－27）。

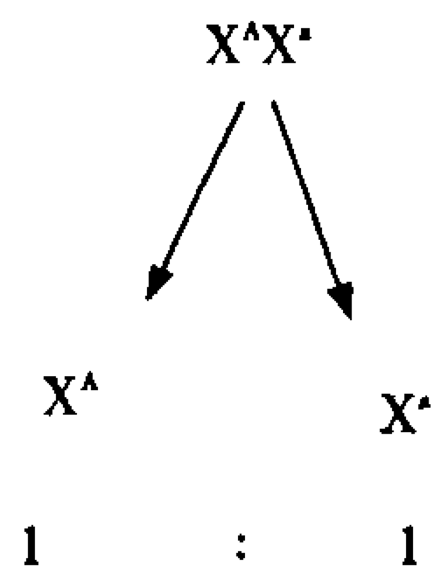


图 7－27 女性产生两种类型卵细胞

3. 女性患者致病基因的传递

女性患者（X^aX^a）只产生一种卵细胞 X^a。

如果某遗传病携带者（X^AX^a）与正常男性（X^AY）婚配，其所生子女中，女儿中的一半是携带者（X^AX^a），另一半是正常纯合子（X^AX^A），也就是每生一个子女中，约有 25％的可能性是女性携带者（X^AX^a），儿子中一半是患者（X^aY），另一半是正常（X^AY）的，也就是每生一个子女中，约有 25％的可能性是男性患者（X^aY）。或者说每生出一个儿子，约有 50％的可能性是该遗传病的患者（X^aY）（如图 7－28）。这是现实生活中最常见的婚配方

		正常男性 X^AY	
		X^A	Y
女性携带者 X^AX^a	X^A	X^AX^A 正常	X^AY 正常
	X^a	X^AX^a 携带者	X^aY 患者

图 7－28 杂合子女性与正常男性婚配图解

式，表现为男性患者的致病基因由其母亲传递而来，而母亲并不患病；母亲的致病基因是由外祖父遗传而来，外祖父是患者，即表现所谓交叉遗传现象。

如果该遗传病携带者(X^AX^a)与男性患者(X^aY)婚配，所生子女中，女儿中一半是携带者(X^AX^a)，另一半是患者(X^aX^a)；儿子中一半是患者(X^aY)，另一半正常(X^AY)(如图7—29所示)。

		男性患者 X^aY	
		X^a	Y
女携带者 X^AX^a	X^A	X^AX^a 携带者	X^AY 正常男性
	X^a	X^AX^a 女患者	XaY 男患者

图 7—29　女携带者与与男患者婚配图解

如果正常女性(X^AX^A)与某男性该遗传病患者(X^aY)婚配，所生子女中，儿子全部正常(X^AY)，而女儿则全部是该致病基因的携带者(X^AX^a，如图 7—30)。如果某女性遗传病患者(X^aX^a)与正常男性(X^AY)婚配，则所生子女将无一幸免地都携带有该致病基因(X^AX^a、X^aY)，即女儿都是携带者，而儿子则全是患者(X^aY)(如图 7—31)。

		男性患者 X^aY	
		X^a	Y
正常女性 X^AX^A	X^A	X^AX^a 携带者	X^AY 正常
	X^A	X^AX^a 携带者	X^AY 正常

图 7—30　男性患者与正常女性婚配图解

		男性正常 X^AY	
		X^A	Y
女性患者 X^aX^a	X^a	X^AX^a 携带者	X^aY 患者
	X^a	X^AX^a 携带者	X^aY 患者

图 7—31　女患者与正常男性婚配图解

(二)系谱举例

红绿色盲是著名的 X 染色体隐性遗传病，红绿色盲致病基因是位于 X 染色体上基因座位比邻、紧密连锁的两个基因，即红色盲基因(CBP)和绿色盲基因(CBD)，但是一般都

将它们综合在一起称为红绿色盲基因(一般以 b 表示,正常基因以 B 表示)。女性有两条 X 染色体,杂合子时(X^AX^b)为携带者,纯合时(X^bX^b)为红绿色盲的患者。而男性由于只有一条 X 染色体,是半合子,只有成对基因中的一个,因此只要携带有一个该致病基因,就将是红绿色盲患者(X^bY),因此生活中男性患者(X^bY)多于女性患者(X^bX^b)(由于男性的患病率即为该致病基因的频率,女性的患病率为两个该致病基因频率的乘积。在我国男性红绿色盲的患病率约为 7%,所以致病基因频率为 0.07。女性患者是纯合体,患病频率则为 0.07×0.07=0.0049,即女性红绿色盲患病率似近于 0.5%。)。图 7—32 就是一个红绿色盲家族的系谱图。

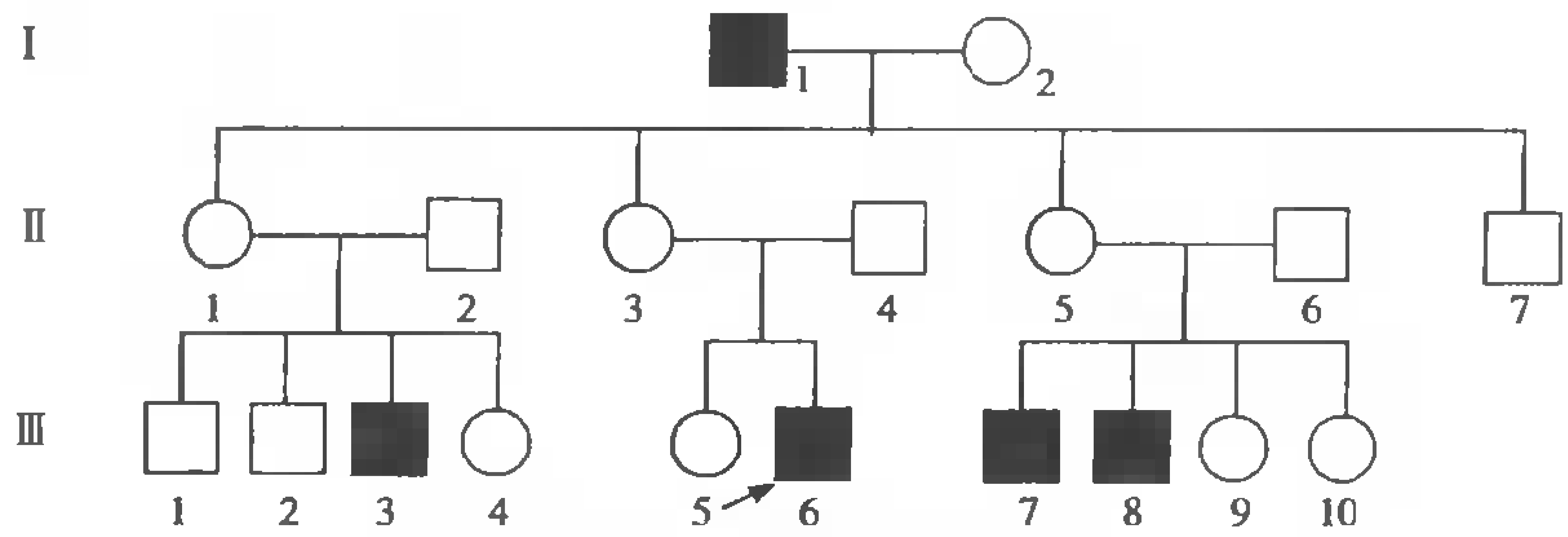


图 7—32　色盲病人的系谱

血友病也是一种著名的 X 染色体隐性遗传病。患者由于血浆中缺少凝血因子Ⅷ,而致使凝血机制障碍,患者皮下肌肉内反复出血而形成瘀斑;下肢各关节腔内出血、关节呈僵直状态,颅内出血可导致死亡。图 7—33 是一个甲型血友病的系谱图。系谱中先证者Ⅲ1 和他的弟弟Ⅲ4 的致病基因都是从母亲Ⅱ2(携带者)传递而来。先证者的舅父Ⅱ3、姨表兄弟Ⅲ7 都是甲型血友病患者,他们的致病基因分别从Ⅰ2 和Ⅱ6 传递而来。在这个系谱中患者都是男性,Ⅱ3、Ⅲ7 等患者的双亲都无病,他们的致病基因都是从母亲处获得。此系谱完全符合 X 染色体隐性遗传病系谱的致病基因的遗传规律。这里,Ⅲ2、Ⅲ3、Ⅲ8 各有 1/2 的可能是携带者,她们婚后有可能生出甲型血友病患儿。

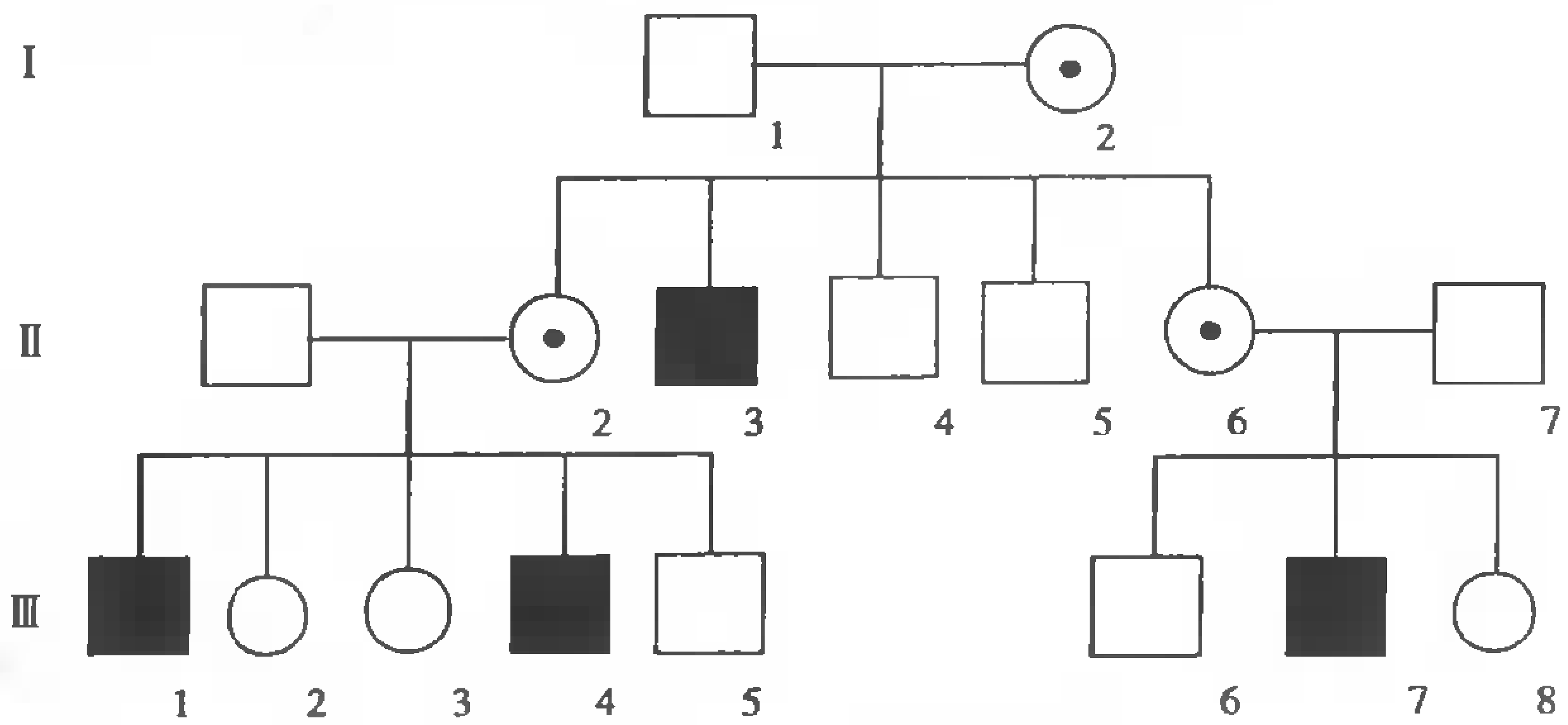


图 7—33　一个甲型血友病的系谱

(三)系谱特点

从上述系谱中,可以总结出一般 X 染色体隐性遗传病的遗传特征:

(1)人群中X染色体隐性遗传病男性患者(X^aY)远多于女性患者(X^aX^a),甚至在一个罕见的系谱中,往往只有男性患者。

(2)双亲无病时,儿子可能患病,女儿则不会发病;儿子发病,母亲肯定是携带者,女儿有1/2的可能性是携带者。因为患儿(X^aY)的致病基因(a)是从其母亲处(X^AX^a)遗传而来,可以表达出致病症状;母亲的致病基因是从外祖父处传递而来,即表现出所谓的交叉遗传现象;女儿从父亲处(X^AY)继承了正常显性基因(A),不发病。

(3)由于X染色体上的基因有交叉遗传的特点,男患者(X^aY)的兄弟、外甥、舅父、姨表兄弟中可能有1/2的患病风险(X^aY)。外祖父可能患病(X^aY),但是,此患者的舅父则不可能是患者。

(4)如果某女性是患者(X^aX^a),则其父亲一定是患者,母亲至少是携带者;如果其母亲是携带者,则兄弟、姐妹分别有1/2的患病几率。

X染色体隐性遗传病大约有200余种,主要病种还有:①(G—6—PD缺乏性)溶血性贫血;②蚕豆病;③遗传性铁粒幼贫血;④肾性尿崩症;⑤遗传性甲状腺机能减退;⑥先天性无免疫球蛋白血症;⑦寻常性鳞皮病;⑧大角膜;⑨先天性白内障;⑩家族性脊髓侧索硬化症等。

四、X染色体显性遗传病

如果一种疾病是由显性致病基因(假设该显性致病基因以A代表,正常基因以a代表,下同)决定的,而且该基因位于X染色体上,因此杂合态时(X^AX^a)即发病,这种遗传性疾病称为X染色体显性遗传(X—linked dominant inheritance)病。由于是显性遗传,女性有2条X染色体,其中任何一条带有致病基因A(X^AX^A或X^AX^a)都会患病,而且患者如果是纯合子(X^AX^A),病情往往更严重。而男性只有一条X染色体,只要携带有致病基因A,该男性(X^AY)即会发病,而且往往病情很严重。因此,这类遗传病的女性发病率往往是男性发病率的2倍。

(一)基因遗传特点

携带有位于X染色体上显性致病基因A的患者,致病基因在人群中的分布可以分为两种类型:女性患者(X^AX^a,包括女性病情较为严重的女患者X^AX^A),男性患者(X^AY)。

1.女性患者致病基因的遗传特点

因为一般女性患者的基因型为X^AX^a,所形成的卵细胞中携带正常基因a和携带致病基因A各占50%,也就是该患者(X^AX^a)每形成一个卵细胞含有致病基因A的可能性为1/2,这个致病基因既可以传给儿子,也可传给女儿。

如果某女患者是显性致病基因的纯合子,由于这样的情况病情往往都十分严重,出生前大多都已经胎死腹中,因此丧失了传递致病基因的可能性。即使有这样的极少数个体存活而且婚配,由于其所形成的卵细胞无一例外地含有致病基因A,因此其子女也无一例外地携带了该显性致病基因,因而都是患者(当然这样的情况在现实生活几乎是不存在的)。

2. 男性患者致病基因的遗传特点

毫无疑问，因为男性患者的基因型为 X^AY，只产生含 X^A 和含 Y 两种类型的精子细胞。由于 X 染色体只传给他女儿，因而致病基因 A 也只能传递给他的女儿。

如果某女性患者(X^AX^a)与正常男性(X^aY)婚配，所生子女中，儿子中有 1/2 将患病，女儿中也将有 1/2 是患者，而且这对夫妇每生一个子女都有 50%的可能性是患者(基因型为 X^AX^a 或 X^AY)，如图 7—34 所示。这是现实生活中最多的婚配情况。

		正常男性 X^aY	
		X^a	Y
杂合女性患者 X^AX^a	X^A	X^AX^a 患者	X^AY 患者
	X^a	X^aX^a 正常	X^aY 正常

图 7—34　杂合女患者与正常男性婚配图解

如果某男性患者(X^AY)与正常女性(X^aX^a)婚配后，子女中所有女儿都患病(X^AX^a)，而儿子均正常(X^aY)，如图 7—35。

如果女性患者(X^AX^a)与男性患者(X^AY)婚配，所生女儿将全是患者，所生儿子中正常(X^aY)与患病(X^AY)各占 50%，那么所生子女中患病比率将高达 3/4。显然，这种婚配类型现实生活中是比较少见的。

		男性患者 X^AY	
		X^A	Y
正常女性	X^a	X^AX^a 患者	X^aY 正常
	X^a	X^AX^a 患者	X^aY 正常

图 7—35　男性患者与正常女性婚配图解

（二）系谱举例

抗维生素D佝偻病是一种X染色体显性遗传病。患者是由于位于X染色体上的显性致病基因（以A代表该基因）表达所制致，导致患者肾小管对磷的重吸收发生障碍，血磷水平降低，造成小肠对磷、钙吸收不良，形成佝偻病。该病不仅会出现在婴儿期，在整个儿童期都存在，甚至在青春期仍有进展。患者因对钙的吸收受到影响，而表现出骨骼发育畸形，多发性骨折，还具有行走困难和生长缓慢等症状。女性杂合体患者（X^AX^a）病情较轻，有时只有血磷低而无明显的佝偻病和骨骼变化症状，而女性纯合子（X^AX^A）患者则病情较重。图7－36是一个抗维生素D佝偻病的系谱图。先证者Ⅲ4和其妹妹Ⅲ7以及Ⅱ4均是患者，他们的致病基因传递符合显性基因传递规律。Ⅱ2是一男性患者，与正常女性Ⅱ1婚后所生的3个女儿Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3都是本病患者，显然其致病基因是从她们的父亲Ⅱ2处获得，这也证明该致病基因符合显性遗传规律，而且是X染色体显性遗传。同时，Ⅱ2和Ⅱ4的致病基因显然是从其母亲Ⅰ2处传来。因此，这一系谱完全符合X染色体显性基因传递的特征，抗维生素D性佝偻病是一种X染色体显性遗传病。由此，可以确定先证者Ⅲ4的基因型为X^AY，Ⅱ4的基因型为X^AX^a，Ⅰ2的基因型为X^AX^a以及其他个体的基因型。这样，根据X染色体显性基因传递规律，先证者Ⅲ4的同胞中，男女将各有1/2患有此病；同时如果他与正常女性婚配，所生女儿都将是该病患者，而儿子却全都正常。

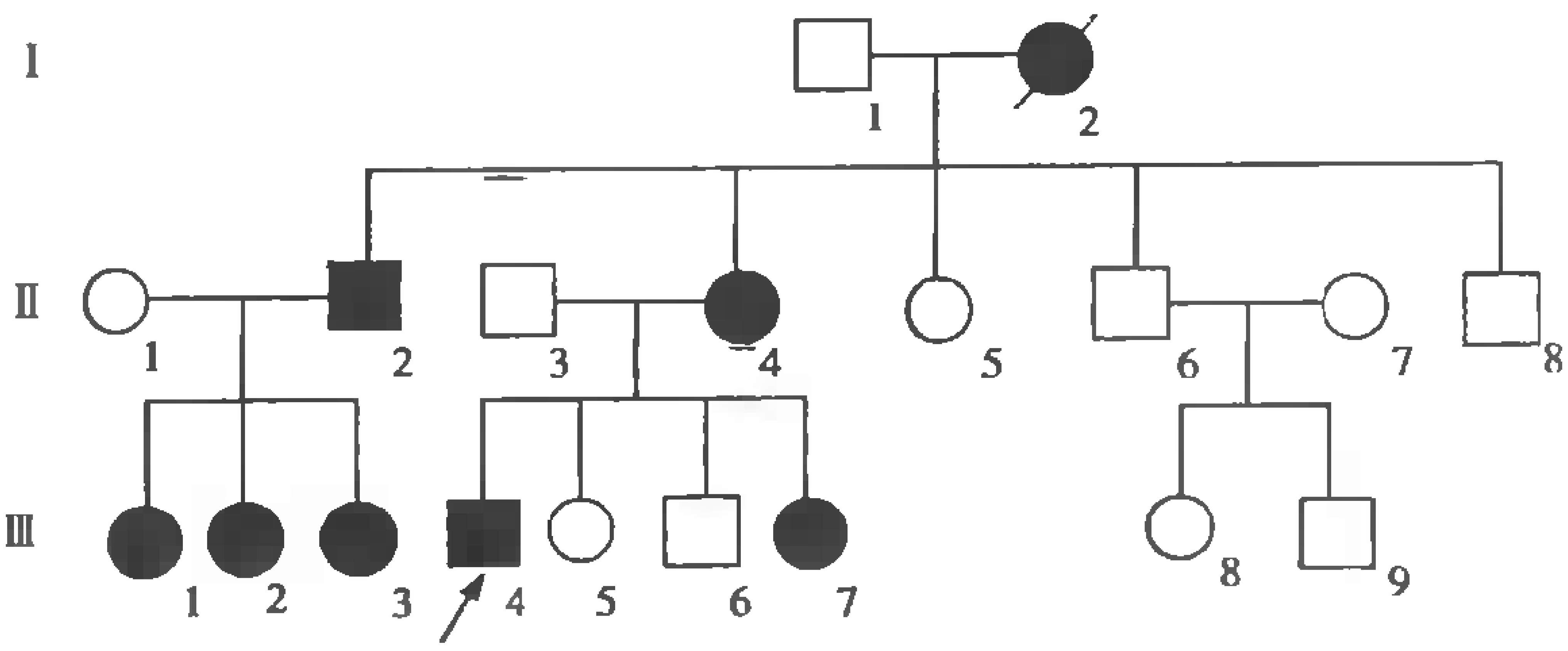


图7－36 一个抗维生素D性佝偻病的系谱

（三）系谱特点

X染色体显性遗传病的典型系谱图如7－37，其遗传方式有如下特点：

（1）女性患者一般多于男性患者，女性患者的病情一般较男性患者轻。这是由于女性患者一般都是致病基因的杂合子患者。

（2）患者的双亲中，必有一方为该病的患者。

（3）男性患者的后代中，女儿都将患病，儿子都正常。这是因为男性患者的女儿必将从其父亲处遗传其父亲的致病基因。

（4）女性患者的后代中，子女各有1/2患病风险。这是因为女性患者将致病与正常基因传递给儿子或女儿的几率都是1/2。

（5）系谱中常可以看到遗传病的连续性遗传现象，这点与常染色体显性遗传一致。

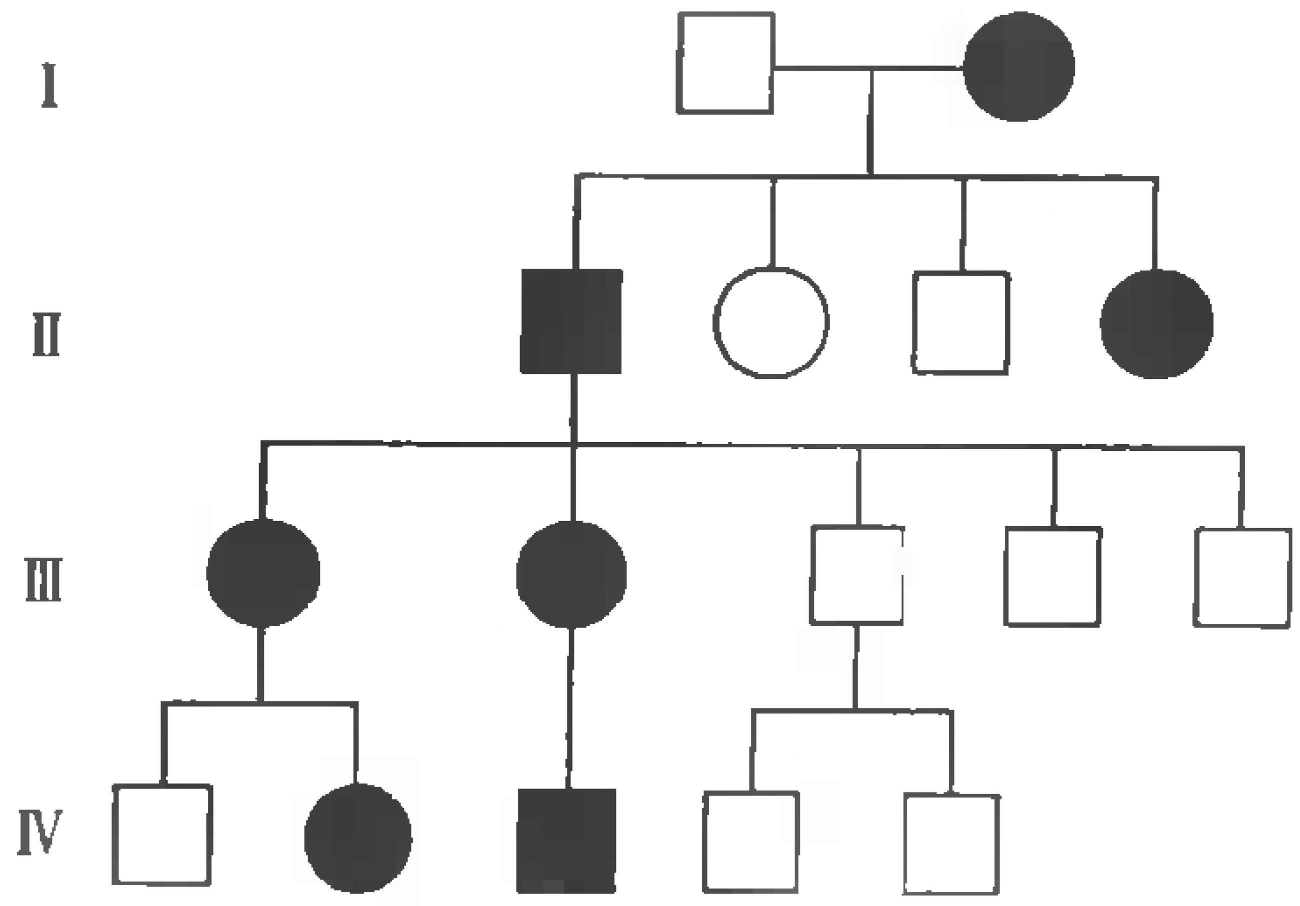


图 7—37　X 连锁显性遗传的典型系谱

目前发现的 X 染色体显性遗传病大约有十几种，重要的如遗传性慢性肾炎，主要在儿童早期发病，经久不愈，常转为慢性，后期可伴有高血压、肾功能衰竭而死亡，同时常伴有神经性耳聋。

五、Y 染色体遗传病

如果一种疾病的致病基因位于 Y 染色体上，它必将随 Y 染色体的传递而传递。这种随 Y 染色体传递而遗传的遗传病称为 Y 染色体遗传（Y—linked inheritance）病。因为位于 Y 染色体的基因在 X 染色体上没有对应的等位基因，为男性所特有，因此 Y 染色体上的基因只能从男性传递给男性，所以这种遗传方式也称为全男性遗传（holandsic inheritance）。

例如，在 Y 染色体遗传病中，睾丸决定因子（TDF）和无精子因子基因（AZF）是研究较为深入的两个基因。TDF 决定未分化性腺发育成睾丸，如果正常的 TDF 基因发生突变而成为致病基因（或缺失），将导致性腺发育不全；患者核型分析虽然仍然是46条染色体，而且也含有 X、Y 染色体，但成年时性腺仍呈条索状，无第二性征发育。AZF 基因控制着精子的发生，如果该基因发生了突变（或缺失）而成为致病基因，将导致无精子症或精子严重减少。患有这两种疾病的患者只限于男性，而且患该病的患者只能将该遗传病将来传递给他的儿子，同时患者本人的致病基因只能从其父亲处传来（当然，患者也可能是基因突变而来，但肯定只会传递给他的儿子）。因此，Y 染色体遗传病有着明显的性别特征。

图 7—38 是外耳道多毛症的遗传图谱。从图中可以看出，Y 染色体遗传病具有只在男性中连续性遗传的特点，患者的儿子全是患者。

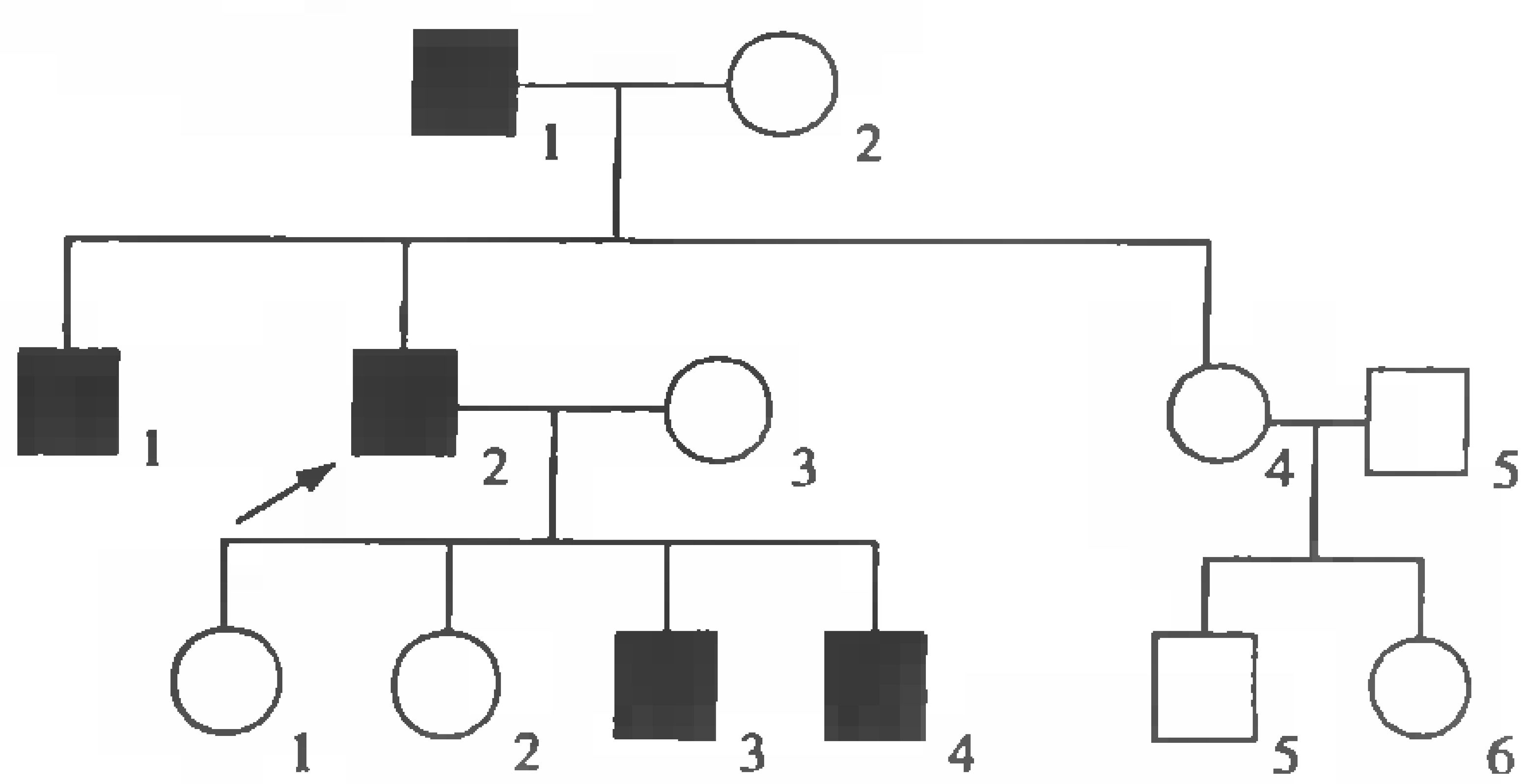


图 7—38　外耳道多毛症的系谱

第三节 多基因遗传病

除单基因性状外，人类还有些遗传性状不是由一对等位基因，而是由多对等位基因控制的，如人类的高血压、糖尿病、精神分裂症、哮喘以及某些先天畸形如脊柱裂、唇裂、先天性幽门狭窄和先天性心脏病等均属于多基因遗传疾病。多基因遗传和多基因遗传病显然与单基因的遗传有着质的区别，有着自身的规律和特点。

一、多基因遗传的特点

所谓多基因遗传(polygenic inherhance)，就是由多对基因所控制的某一性状的遗传现象。在多基因遗传中，控制同一性状的不是一对基因而是多对基因的协同效应。这多对基因之间彼此没有显性与隐性的区别而呈共显性，而且多对基因中的每一对基因对遗传性状形成的影响都很微小，称为微效基因(微效基因的作用可以累加，形成明显的表型效应，称为累加效应)。

(一)数量性状的概念

由前述可知，由单个基因所控制的遗传性状，个体之间的相对性状差异显著，一个性状与另一个性状之间不存在中间类型，即相对性状之间有着质的区别而没有量的区别，因此称为质量性状(qualitative character)。例如，豌豆种子的黄色、绿色这一相对性状之间，不存在中间类型。而在生物界中还有些性状之间的变异是呈连续状态的，即在两个极端类型之间，可以看到大量连续变异的中间性状个体。例如，让一个身材高的人和一个身材矮的人站在一起，谁高谁矮，一目了然。如果让许多人站在一起，按高矮排起来，就可以看到由高到矮是逐渐过渡的，也就是说人类身高这个性状之间的相对差异是不明显的，而且是连续的，这就是数量性状(图 7—39)。这种由多基因控制的性状，处于一种连续不断

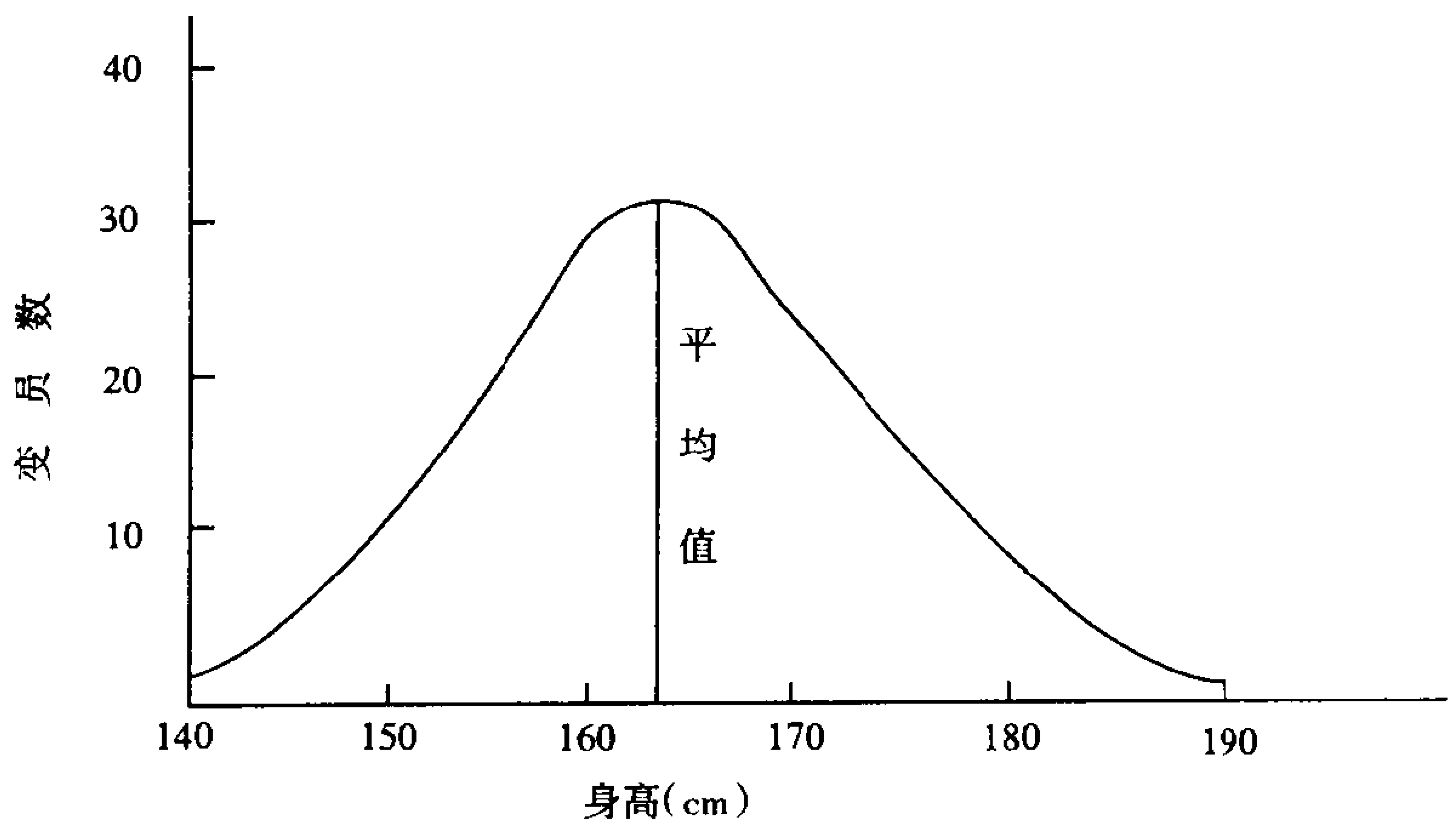


图 7—39 人类身高的变异分布图

的变异状态，一个性状与另一个性状之间的不同变异差异没有质的不同而只有量的区别，因此称为数量性状(quantitative character)。生物界中这种数量性状极为常见，如人类的身高、体重、肤色、血压、智力、寿命等。

(二)数量性状的遗传特点

基因的遗传方式都遵循孟德尔的遗传规律，即各对基因都遵循基因的分离规律和自由组合规律。由于多对基因之间的分离与组合，因此后代的基因型组合方式有许多种。具体表现在：极端类型只占极少数，绝大多数是中间类型，即数量性状有着呈正态分布的特点(如图 7—39)。

数量性状的遗传规律有着如下特点：①两个极端类型杂交，其子代表现为中间类型；②两个中间类型杂交，子代绝大多数(95%)是中间类型，也产生少数极端类型，且变异范围比亲代更加广泛；③支配性状的基因数越多，变异范围和幅度就愈大；④在大的种群中随机交配，产生的性状变异范围十分广泛，但绝大多数接近中间类型，只有极少数属于极端类型；⑤环境因素，如阳光、温度、营养等非遗传因素在很大程度上对数量性状的表现有着直接的影响。

二、多基因遗传病的概念和特点

近年来的研究表明，人类的一些先天性疾病也不是由单个致病基因造成的，而是由多个基因(也称为遗传因素)和环境因素共同作用的结果。这种由多基因控制决定的遗传病，称为多基因遗传病(polygenic inheritance disease MF)。由于除遗传因素的作用外，环境因素往往在这类疾病中还起着重要作用，故又称为多因子遗传病(multifactorial inheritance disease)或复杂疾病(complex disease)。

多基因遗传病同样遵循多基因遗传规律，与多个致病基因的遗传有关，因此在临床上常表现为有一定的家族聚集现象。由于是多致病基因的作用，因此病人同胞中的发病率远不像单基因遗传病那样有明显的 1/2 或 1/4 的比例，而远比这个发病率低，一般只有1%～10%。

(一)易患性和发病阈值

在多基因遗传病中，由遗传因素和环境因素共同作用，决定一个个体是否易于患该遗传病，这种患病的可能性称为患该种遗传病的易患性(abilhy)。一个群体中易患性的变异，是呈正态分布的，即一个群体中的大部分个体的易患性都接近于平均值，易患性很低或很高的个体都是很少的。当一个个体的易患性达到一定限度后，这个个体就将发病。这种达到了足以能使人发病的易患性的最低限度就称为阈值(threshold))。以群体易患性的大小为横坐标，以群体人数变员值为纵坐标作图，曲线如图 7—40 所示。过易患性的平均值向上作垂线，即把曲线分为两个相互对称的部分，即呈现出群体易患性的正态分布特征。同时，还可以看出阈值把一个易患性连续变异的群体划分为两个部分：一部分是正常人，另一部分则是该遗传病的患者。这样，在一定的环境条件下，阈值就标志着患病所

需的、最低的致病基因的数量(如图 7—40)。

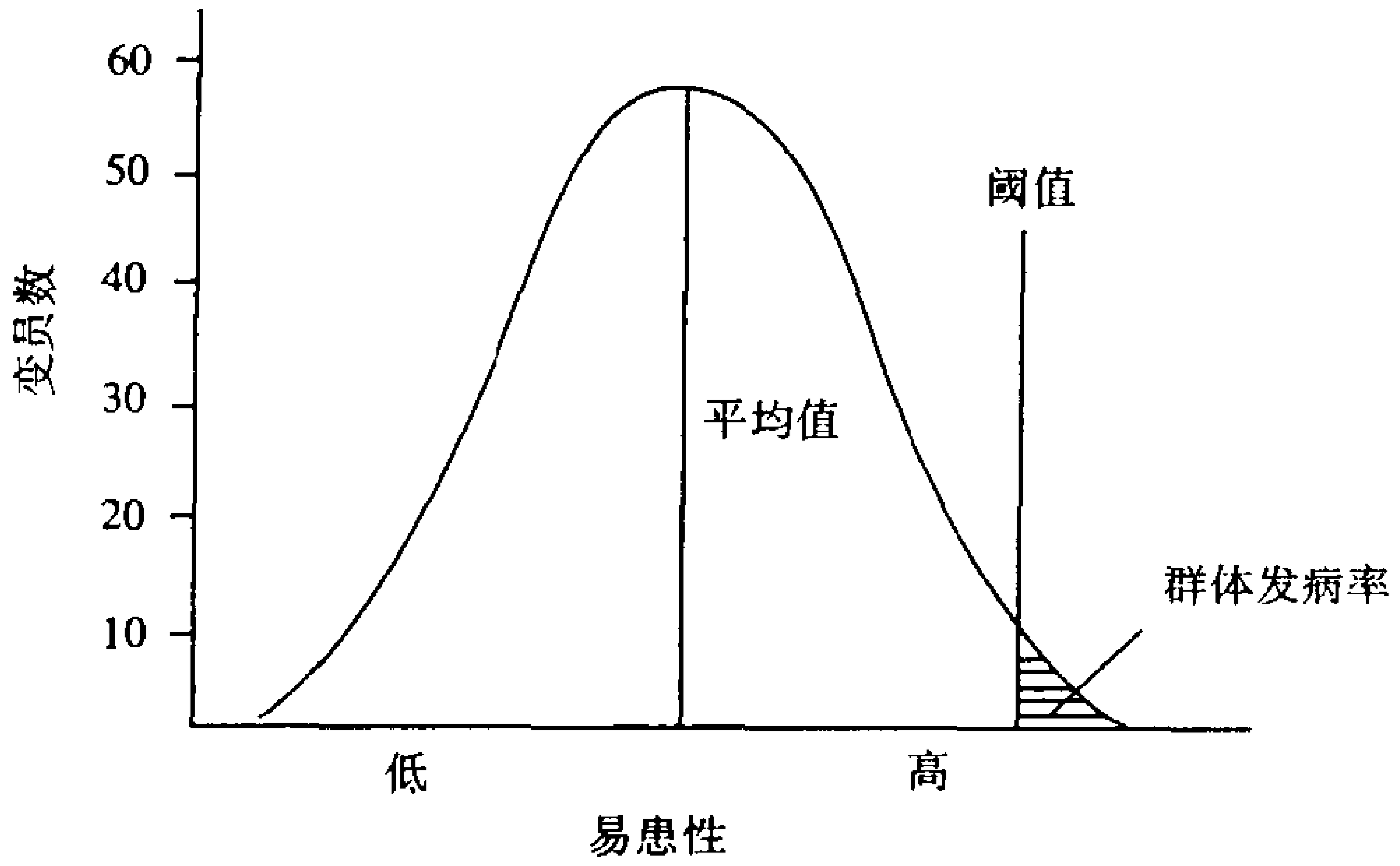


图 7—40　多基因病的群体易患性变异分布图

由上述探讨可知,多基因遗传病易患性的变异是一种数量性状,易患性的大小在群体中是呈连续分布的正态曲线状态。如图 7—41 所示,以该群体易患性的平均值为相对 0 点,以一定易患性数值大小作为标准差(б),以标准差(б)为单位过横坐标作垂线,可以明显看出群体易患性大小正态分布的区域特征:例如,①在±1 个标准差(б)范围内的面积占正态分布曲线范围内面积的 68.28%,左右各占 34.14%,此范围以外的面积占 31.72%,左侧和右侧分别约占 15.86%;②在±2 个标准差(б)范围内的面积占正态分布曲线范围内面积的 95.46%,在一至二个标准差之间左右各占 13.59%,此范围以外的面积占 4.54%,左侧和右侧分别约占 2.3%;③在±3 个标准差(б)范围内的面积占正态分布曲线范围内面积的 99.73%,左右各占 49.87%,此范围以外的面积占 0.26%,左侧和右侧分别约占 0.13%。即绝大多数个体的易患性接近平均值,过高和过低的个体只占极少数(图 7—41)。

如图 7—41 所示,如果+3 个标准差处恰好是某遗传病的阈值,则超过阈值部分曲线区域的面积就是该遗传病的发病率。因此,多基因病的易患性阈值与平均值之间的距离越近,则其群体易患性平均值越高,阈值越低,群体发病率也越高;反之,当群体易患性阈值与平均值距离越远,则该群体易患性平均值越低,阈值越高,群体发病率越低。因此,群体易患性平均值的高低可以用群体易患性的平均值与阈值之间的距离的大小来衡量,衡量的尺度可以以上述的正态曲线的标准差作为单位,如图 7—41 和图 7—42 所示。也就是说,一个群体易患性平均值的高低可以通过该群体的发病率的高低计算或估计出阈值与易患性平均值之间的距离,而该距离代表着群体易患性平均值的高低。距离大者,群体易患性平均值低,或者说阈值高,群体的发病率就低。例如,当易患性平均值与阈值间的距离为 3 个标准差时,群体发病率仅为 0.13%。相反,距离小者,群体易患性平均值高,或者说阈值低,群体发病率高。例如,当易患性平均值与阈值间的距离是 2 个标准差时,群体发病率就达到了 2.3%(图 7—41、图 7—42)。由于人群中某一多基因病的患病率即是超过阈值的那部分面积,所以从患病率就可以得出阈值与群体易患性平均值的距离有

几个标准差，然后从正态分布表中查出该遗传病的阈值。例如，精神分裂症，其群体患病率为 1.0%，查表可知阈值距离易患性平均值为 2.3 个标准差，2.3 个标准差处即是该病的发病阈值。

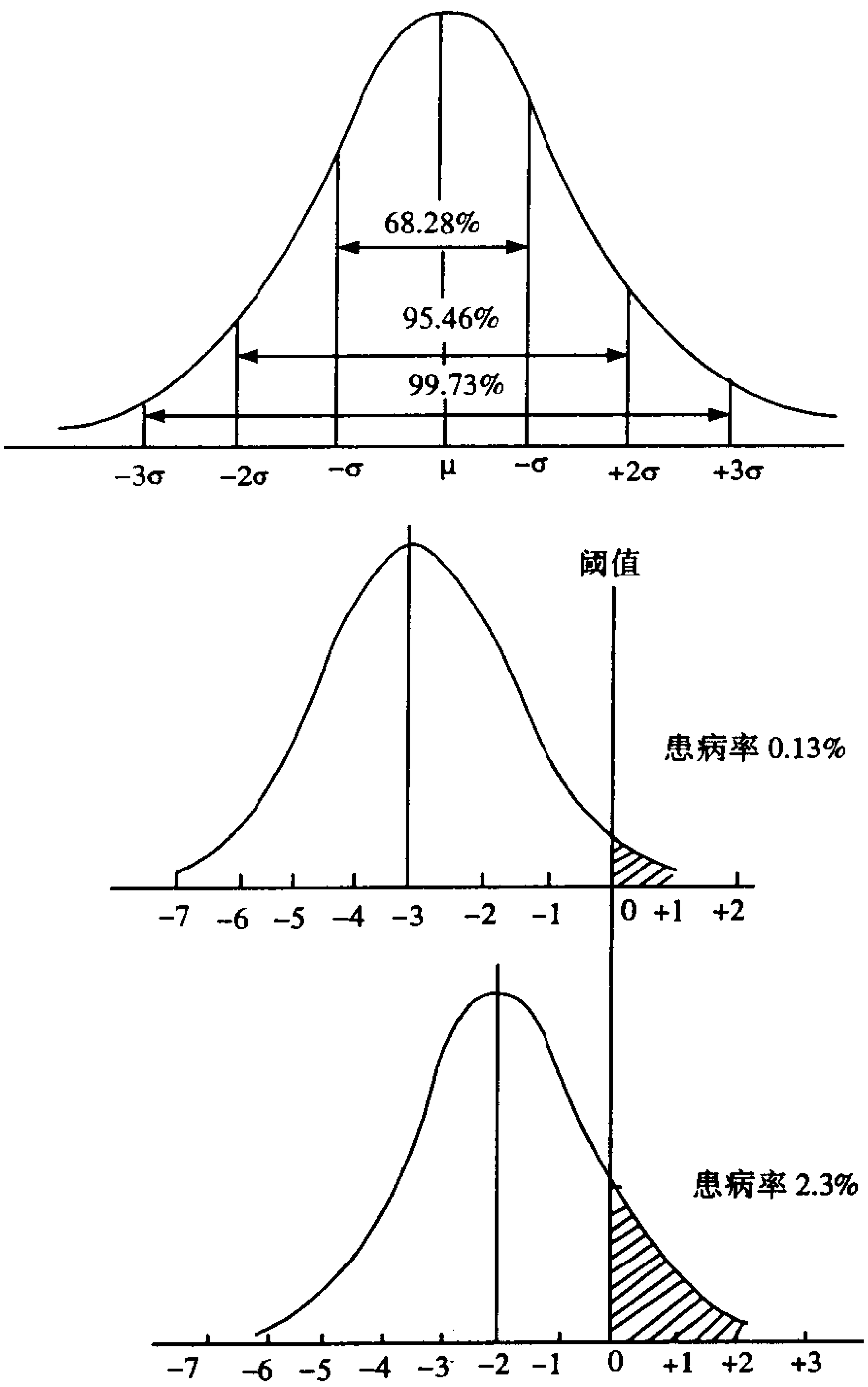


图 7—41　易患性正态分布、平均值与阈值图解

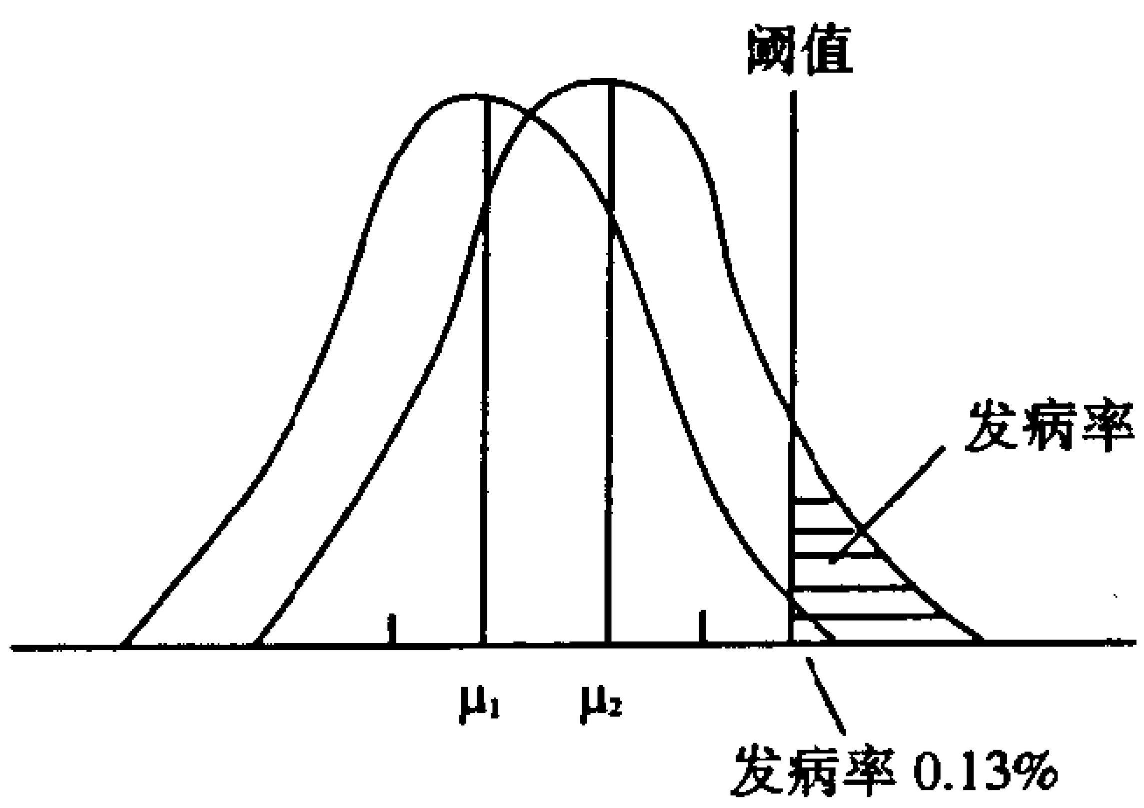


图 7—42　易患性平均值，阈值与群体发病率的关系

一个人的易患性高低到底如何计算？显然，由于易患性是数量性状，个体易患性大小数值是无法直接准确测量和计算出的。但是可以根据其家庭成员或家系成员中的发病情况作出大致的判断和估计。例如，一对夫妇一旦生出了一个患有先天性某多基因遗传病的孩子，表明他们两人携带着一定数量的该致病基因，并在一定的环境因素共同作用下，生出了这个患病的孩子。如果这对夫妇再生育第二个孩子的话，这个孩子患病的可能性明显高于一般群体。当第二个孩子又是该病患者时，表明这对夫妇携带着较多的致病基因。如果他们再生育第三个孩子，则该孩子患该遗传病的可能性很大，说明这个孩子的易患性很高。

（二）遗传度

1. 遗传度的概念

在多基因遗传病中，易患性的高低或者说是否发病要受到遗传因素和环境因素的双重影响，其中遗传因素所起作用的大小程度称为遗传度或遗传率（heritability）。一般用百分率（%）来表示。

一种多基因遗传病如果完全由遗传因素决定其易患性的大小和是否发病，那么该多基因遗传病的遗传度就是 100%，当然，这种情况在多基因遗传病的发病过程中是不会出现的。如果遗传度为 70%～80%，则表明遗传基础在决定易患性上起着主要作用，而环境因素的作用较小；如果遗传度为 30%～40%，则表明环境因素在决定易患性上起重要作用，而遗传因素的作用是次要的。

2. 遗传度的计算

根据定义，遗传度的大小可以表示为：

$$遗传度(\%)=\frac{遗传因素}{遗传因素 + 环境因素}\times 100\%$$

遗传度的大小，可以通过对比病人亲属中的发病率与一般群体发病率（或与对照着亲属中发病率）的差异计算出来的。

一般可以通过 Edward 公式求出：

$$h^2=b/r$$

式中：h—遗传度；b—亲属对患者的回归系数；r—亲缘系数。

b 可由下列两个公式求得：

$$b=(Xg-Xr)/a\cdots\cdots \quad (1)$$

$$b=p(Xc-Xr)/a\cdots\cdots \quad (2)$$

公式(1)适用于求一般群体的 b 值，公式(2)适合于有匹配对照群体的 b 值。Xg 为一般群体易患性平均值与阈值之间的标准差数；Xr 为患者亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数；Xc 为对照组亲属易患性平均值与阈值之间的标准差数；a 为一般群体易患性平均值与一般群体中的患者的易患性平均值之间的标准差数，或为对照组亲属易患性平均值与对照组亲属中的患者的易患性平均值之间的标准差数。$p=1-q$，q 为对照组亲属的患病率。Xg、Xc、Xr、a 均可由专门的正态分布表所编制的 X 和 a 值表查得。

从表 7－4 中可看出遗传度高的疾病，即遗传因素作用大而环境因素的作用就小；反

之，当遗传因素作用较小即遗传度低，则环境因素的作用就更为重要。

表 7—4 一些常见畸形和疾病的遗传度

病名	一般群体发病率(%)	遗传度(%)	病名	一般群体发病率(%)	遗传度(%)
唇裂＋腭裂	0.17	76	先天性巨结肠	0.02	80
唇裂	0.04	76	精神分裂症	1	80
先天性幽门狭窄	0.3	75	哮喘	4	80
先天性髋脱臼	0.4	70	糖尿病(发病早期)	0.2	75
先天性畸形足	0.1	68	强直性脊柱炎	0.2	70
脊柱裂	0.3	60	冠心病	2.5	65
无脑儿	0.2	60	高血压病	4—8	62
先天性心脏病(各型)	0.5	35	消化性溃疡	4	37

三、多基因遗传病的特点

(1)多基因遗传病的发病现象有家族聚集倾向，即患者亲属的发病率要高于群体的发病率，但绘成系谱后，又不符合任何一种单基因遗传病的遗传方式。多基因遗传病患者的同胞中，发病率远远低于一般常色体显性遗传病系谱的发病率(1/2)或一般常染色体隐性遗传病系谱发病率(1/4)；

(2)由于患者的双亲、同胞、子女的亲缘系数相同，均为 1/2，他们有着相同的发病风险；

(3)随着患者亲属级别的降低，患者亲属的发病风险迅速降低。这是因为患者及该亲属的共同前辈虽然携带一定量的致病基因，但由于该亲属的长辈一般与正常群体中的个体婚配，根据多基因遗传的特点，他们的子女携带致病基因的数量将逐代迅速降低。这种现象在群体发病率比较低的病种中，表现得更加明显(表 7—5)。

表 7—5 一些多基因病患者不同级别亲属的发病风险比较

亲属级别	唇裂＋腭裂发病风险	女性先天性宽关节脱位发病风险	男性先天性幽门狭窄发病风险
一般群体	0.001	0.002	0.005
一卵双生	0.4(×400)	0.4(×200)	0.15(×30)
一级亲属	0.04(×40)	0.05(×25)	0.05(×10)
二级亲属	0.007(×7)	0.006(×3)	0.026(×5)

(4)近亲结婚时，其所生子女的发病风险将增高，但由于是多基因遗传，因此患病的风险不如常染色体显性遗传病那样显著；

(5)多基因遗传病的发病率有着种族或民族差异，这是因为不同种族或民族的基因库是有一定差别的。

四、多基因遗传病的发病风险的估算

多基因遗传病的发病风险与该遗传病的遗传度和一般群体发病率的大小密切相关。由于多基因遗传病的遗传不像单基因遗传病那样有明显的规律和比例，因此在估计多基因遗传疾病的发病风险时，应综合多方面的因素全面考虑。一般应注意以下几个点：

(1)多基因遗传病的发病风险与该病的遗传度和一般群体的发病率的大小密切相关，大多数多基因遗传病的群体发病率为0.1%～1%，遗传度为70%～80%。对于这些病种，患者的一级亲属的发病率的计算，可以利用Edward公式：$f \approx \sqrt{P}$，其中f代表患者一级亲属的发病率，P是一般群体的发病率 。但在利用此公式估算患者一级亲属的发病风险时，必须注意公式适用的条件：这个多基因遗传病的一般群体发病率在0.1%～1%之间，遗传度在70%～80%之间。如果群体发病率或遗传度过高或过低，则超出了Edward公式的适用范围，计算出来的数字误差太大。例如，在黄种人中唇裂的群体发病率为0.17，遗传度为76%，将这些数字代入Edwward公式，则可算出病人一级亲属的发病率$f = \sqrt{P} = \sqrt{0.0017} = 0.04 = 4\%$。

(2)在多基因遗传病的家系中，亲属的发病率随着亲缘关系的疏远而递减，即随着亲属级别的降低，其发病的可能性也相应降低。一级亲属的发病率高于二级亲属，二级亲属的发病率高于三级亲属，如此类推。

(3)生过患儿的夫妇，再生育子女时，所生子女的发病风险将增高。这是由于多基因遗传病的发病实际上是在一定环境条件下，由较多微效基因的累加作用超过阈值所致。因此，在一个家庭中如果有两个以上患病病人时，病人一级亲属的发病风险将更大。例如，当一对正常夫妇连续生出两个唇裂患儿后，这就表明这对夫妇携带有较多的易患性基因，他们自己的易患性虽然没有达到阈值，但是与只生出一个唇裂患儿的夫妇相比，显然他们的易患性更接近于阈值。所以，他们如果再生第三个孩子，生出唇裂患儿的风险将会更高，如我们实际调查观察到的发病率便达到了10%。

(4)病情愈严重的病人，其后代发病风险愈高，患者一级亲属发病风险也相应增大。这是因为病情严重的病人表明他具有更多的易患基因。他父母的易患性与病情轻者父母相比，必然更接近阈值，所以患者一级亲属发病风险将会增大。例如，单侧唇裂患者同胞发病风险为2.6%，而双侧唇裂发病风险上升为5.6%。

(5)多基因遗传病的发病率一般没有性别差异。但也有些多基因遗传病的群体发病率有性别差异，这是因为在这种情况下，不同性别的易患性阈值高低不同。发病率低的性别是由于其阈值高，所以群体中超过阈值的个体少，而一旦发病，则这些已发病的该性别患者易患性必然已经较高，这表明他们带有较多的致病基因，因此他们的亲属发病风险也相对地增高。可以说发病率低的性别，病人一级亲属的发病率反而较高；反之，发病率较高的性别，由于其阈值较低，则其一级亲属的发病率也则较低。例如，先天性幽门狭窄，男性发病率为0.5%，女性发病率为0.1%，男性发病率是女性的5倍。男性患者的儿子发病风险为5.5%，女儿发病风险为1.4%；而女性患者的相应一级亲属的发病风险较高，如她儿子的发病风险达到20%，女儿的发病风险达到7%。

(6)有些多基因遗传病的发病率与种族有关。例如,黄种人中,无脑儿、脊柱裂、先天性髋关节脱位等比较少见,而唇裂、腭裂较常见;黑种人中,唇裂、腭裂、无脑儿、脊柱裂发病率均很低。

五、常见多基因遗传病举例

(一)先天性心脏病

先天性心脏病(congenital heart disease)是室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄、紫绀四联症、主动脉瓣狭窄、主动脉缩窄等先天畸形的统称。调查发现,先天性心脏病在儿童中的发生率为 3.6%。从一般的情况看来,发病没有性别差异。但在该病的某些类型中,存在着较大的差异,如动脉导管未闭和房间隔缺损,女童的发病率比男孩的发病率高出 1～2 倍。

研究发现,先天性心脏病可以由环境因素(如病毒、射线、药物等)引起,也可以是由遗传因素所致。根据目前对该病的统计分析,一般认为,绝大多数先天性心脏病是由遗传因素和环境因素相互作用、共同引起的。而且,先天性心脏病的遗传规律较为复杂,有些病例呈常染色体显性遗传,有些呈常染色体隐性遗传,还有些类型是由于染色体畸变的原因,但更多的是多基因遗传病(表 7－6)。

表 7－6 先天性心脏病的病因及其比例

病 因	比 例
由遗传因素引起	8
染色体畸变	5
单基因遗传	3
由环境因素引起	≈2
病毒(以风疹病毒为主)	≈1
其他	≈1
多基因遗传(遗传与环境相互作用)	≈90

同时,调查表明,先天性心脏病患者同胞的发病率高出一般人群 3～10 倍;单卵双生的发病率高于双卵双生,这些都说明先天性心脏病有重要的遗传基础。

不同类型先天性心脏病,其遗传度有一定差别,如房间隔缺损为 57%,室间隔缺损为 43%,动脉导管未闭为 66%,平均为 57%。

(二)原发性高血压

原发性高血压(essential hypertension)是以动脉血压升高,尤其是舒张压持续升高为特点的全身性慢性病,占全部高血压病例的 90%左右。它不同于由某种疾病所引起的继

发性高血压，血压升高仅是一种症状，而是一种常见的心血管疾病。晚期病人心、肾、脑等器官都发生了不同程度的器质性病变，从而出现相应的临床症状。

一般认为，血管阻力升高是原发性高血压的主要原因。而血管阻力的升高，与遗传有关。如影响小动脉血管口径、阻力增加的因素有：交感神经对各种刺激的反应过高，肾结构或功能异常和血管平滑肌的异常改变等，而这些因素均与遗传因素有关。而且调查资料表明，原发性高血压具有明显的家族倾向。患者同胞受累率高达 20%～65%，为对照人群的 4～5 倍，如果父母之一有病，其子女发病率为 15%～28%；如果父母双方均为患者，则子女发病率可达 20%～45%，而对照组仅 3%，有高血压家族史者发病率为 16%～37%。另外调查还发现，原发性高血压发病率具有种族差异。这些事实都证明原发性高血压与遗传有密切关系。目前，虽然对该病的遗传方式有不同的见解，但绝大多数学者认为此症属于多基因遗传病，遵循的是多基因遗传规律；通过计算，该病的遗传度为 62%。

思　考　题

1. 名词解释：

基因型 / 表现型	显性基因/隐性基因	纯合子/杂合子
单基因遗传病/多基因遗传病	系谱 / 先证者	

2. 人类多指(趾)受显性基因 B 控制，正常手指受隐性基因 b 控制，下列家庭子女会出现哪些基因型？哪些表现型？其比例如何？①Bb×bb；②Bb×BB；③Bb×Bb。

3. 在人类中，双眼皮受显性基因 B 控制，单眼皮受隐性基因 b 控制，褐色眼受显性基因 A 控制，蓝色眼受隐性基因 a 控制，双亲的基因型都为 AaBb 的家庭，其子女中双眼皮蓝眼睛和单眼皮蓝眼睛各占比例如何？

4. 一个表现型正常的女子与一佝偻病男子结婚后所生育的女儿均为佝偻病患者，而儿子均正常；他们的女儿同正常男子婚配后所生子女各有一半患病。写出该家族中患者的基因型，并说明该病是否是遗传病及遗传的方式。

5. 一个先天聋哑的男子与其姨表妹结婚生育了一个正常女儿，试问他们的第 2 个孩子的发病风险为多少？绘出系谱后计算。

6. 慢性进行舞蹈病为延迟显性遗传病，杂合体 Aa 多在 40 岁以后才发病，在青春期则无临床表现。已知该病的杂合体在 40 岁时致病基因的表达率为 70%，而 20 岁时仅 10%表达。现有一女子，其母为该病患者，她本人 40 岁尚未发病，但她有一 20 岁女儿也未发病，试问她女儿将来的发病可能性为多少？（绘出系谱后计算）

7. 现已知先天性巨结肠为多基因遗传病，调查发现，女性发病率为男性的 4 倍。现有 A、B 两个家庭，A 家庭生育了一个患该病的男患儿，B 家庭则生育了一个该病的女患儿。如果这两个家庭再次生育，哪个家庭发病风险高？为什么？

（方华舟）

第八章

基因突变及分子病

知识要点

1. 基因突变的本质。
2. 基因突变的基础。
3. 基因突变的因素及其分子机理。
4. 苯丙酮尿症、半乳糖血症、血红蛋白病的病因、机理及主要症状。

遗传物质是相对稳定的，但在一定的内外因素影响下可以发生改变。遗传物质的改变必然引起生物性状的改变，这种遗传物质改变引起性状表现型的改变，叫做突变(mutation)，从广义上说包括基因突变和染色体畸变。染色体畸变将在第九章中讨论，本章只介绍基因突变及一些常见的分子病。

第一节 基因突变

顾名思义，基因突变就是染色体上的遗传物质即基因的结构发生了改变，由于基因位于染色体的某一位点上，故基因突变又称为点突变。

一、基因的本质和功能

(一)基因的本质

现代遗传学的研究已经证明：染色体中的遗传物质就是脱氧核糖核酸，即 DNA，基因所代表的遗传信息就是 DNA 分子中的携带着该遗传信息的一个片段。因此从分子水平上看，基因的化学本质就是脱氧核糖核酸。

组成脱氧核糖核酸的基本单位是脱氧核糖核苷酸，一共有四种：腺嘌呤脱氧核糖核苷酸、鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸、胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸、胞嘧啶脱氧核糖核苷酸。从组成上看，由于四种脱氧核苷酸除了碱基外，其他都相同，因此习惯上，常用碱基代表相应的核苷酸。即：常以碱基腺嘌呤 A 代表腺嘌呤脱氧核糖核苷酸，碱基鸟嘌呤 G 代表鸟嘌呤脱氧核糖核苷酸，碱基胸腺嘧啶 T 代表胸腺嘧啶脱氧核糖核苷酸，碱基 C 代表胞嘧啶脱氧

核糖核苷酸。不难看出，四种脱氧核糖核苷酸的不同排列顺序构成了不同的 DNA 分子，也组成了不同的基因，代表着不同的遗传信息。也就是说，不同的基因，其脱氧核糖核苷酸链上的碱基排列顺序各不相同，所携带的遗传信息也各不相同。因此，从本质上讲，基因就是代表着遗传信息、由四种脱氧核糖核苷酸（或者说碱基）按一定顺序排列的 DNA 分子片段。

（二）基因的功能

基因具有两个基本的功能：一是“复制”，通过复制保持子代细胞与亲代细胞有着相同的遗传物质，保持着上下代之间性状的稳定；二是“表达”，通过表达，将所代表的遗传信息表达为具体的遗传性状。

基因表达（gene expression）就是将储存在 DNA 分子碱基排列顺序中的遗传信息通过转录和翻译，转变为具有特定的氨基酸顺序和功能的蛋白质或酶的过程，简单的说，就是基因编码蛋白质的过程。基因表达的第一步是转录，在酶的作用下，以 DNA 的一条脱氧核糖核苷酸链（这条链被称为模板链）为模板，按照严格的规则合成信使 RNA（即 mRNA）。这个规则就是 DNA 或 RNA 分子中碱基 A 必须与碱基 T 或 U 配对（由于 RNA 中只有 U 没有碱基 T，也就是 T 被 U 替代），G 必须与 C 配对，这样就决定了 mRNA 分子与 DNA 分子的一致性，这个规则就是遗传学中著名的碱基配对互补配对原则。这样，DNA 序列所携带的遗传信息就传递给了 mRNA，这个过程称为转录。经过 M. Nirenberg 和 S. Ochoa 等人的努力，全部破译了 mRNA 中的奥秘。mRNA 中相邻的三个脱氧核糖核苷酸（或者说相邻的三个碱基）决定着一种核苷酸，称为三联密码子（triplet code），通常简称为密码子。64 种密码子的遗传密码表见表 8－1。基因表达的第二步是翻译，由 DNA 转录形成的信使 RNA 与核糖体结合，在酶的作用下，转运 RNA 携带的氨基酸按照碱基互补配对原则与信使 RNA 中的三联密码子配对，这样信使 RNA 所代表遗传信息被连接成特定的氨基酸序列，也就是遗传信息已被翻译成特定的蛋白质分子。蛋白质分子以酶的形式或者结构蛋白等多种形式，调节生物体的生理活动过程，参与和控制性状的形成和表达。这个过程就是著名的“中心法则”。

基因对代谢过程的调节与表达见图 8－1。一般说来，人类任何遗传性状的形成，都要经过一系列的代谢过程才能实现，每一代谢步骤都要靠某一个或几个基因控制的某特定的酶来催化。在正常情况下，基因通过 mRNA 控制酶的合成，控制一系列的生化反应过程。当某一基因发生突变以后，由于原基因控制的某种酶的合成便不能进行，代谢过程就将发生紊乱或中断。如图 8－1 所示，A 物质在 E_{AB}、E_{BC}、E_{CD}三种酶的催化下，经过 B、C 阶段，最后形成产物 D。如果 CD 基因突变为 cd，则经过转录、翻译而合成的酶也会出现异常，这时 A－B、B－C 两个反应仍能正常进行，而 C－D 反应则不能顺利进行，甚至完全停止，这就会造成最终代谢产物 D 的缺乏，代谢中间产物 C 的积聚代谢前身物 A 或 B 堆积，使代谢途径转向引起代谢紊乱而导致先天性代谢缺陷，从而表现出遗传病性状（图 8－1）。

表 8—1 遗传密码表

第一位碱基	第二位碱基 U		第二位碱基 C		第二位碱基 A		第二位碱基 G		第三位碱基
U	UUU	苯丙氨酸	UCU	丝氨酸	UAU	酪氨酸	UGU	半胱氨酸	U
	UUC	苯丙氨酸	UCC	丝氨酸	UAC	酪氨酸	UGC	半胱氨酸	C
	UUA	亮安酸	UCA	丝氨酸	UAA	终止密码	UGA	终止密码	A
	UUG	亮安酸	UCG	丝氨酸	UAG	终止密码	UGG	色氨酸	G
C	CUU	亮氨酸	CCU	脯氨酸	CAU	组氨酸	CGU	精氨酸	U
	CUC	亮氨酸	CCC	脯氨酸	CAC	组氨酸	CGC	精氨酸	C
	CUA	亮氨酸	CCA	脯氨酸	CAA	谷氨酰胺	CGA	精氨酸	A
	CUG	亮氨酸	CCG	脯氨酸	CAG	谷氨酰胺	CGG	精氨酸	G
A	AUU	异亮氨酸	ACU	苏氨酸	AAU	天冬酰氨	AGU	丝氨酸	U
	AUC	异亮氨酸	ACC	苏氨酸	AAC	天冬酰氨	AGC	丝氨酸	C
	AUA	异亮氨酸	ACA	苏氨酸	AAA	天冬酰氨	AGA	精氨酸	A
	AUG	甲硫氨酸	ACG	苏氨酸	AAG	天冬酰氨	AGG	精氨酸	G
G	GUU	缬氨酸	GUC	丙氨酸	GAU	天冬氨酸	GGU	甘氨酸	U
	GUC	缬氨酸	GCC	丙氨酸	GAC	天冬氨酸	GGC	甘氨酸	C
	GUA	缬氨酸	GCA	丙氨酸	GAA	谷氨酸	GGA	甘氨酸	A
	GUG	缬氨酸	GCG	丙氨酸	GAC	谷氨酸	GGG	甘氨酸	G

综上所述，不同的 DNA 分子，不同的基因，所携带的遗传信息各不相同，其翻译成蛋白质分子也各不一样，表达的遗传性状各不相同，基因是遗传物质及性状表达的功能单位。

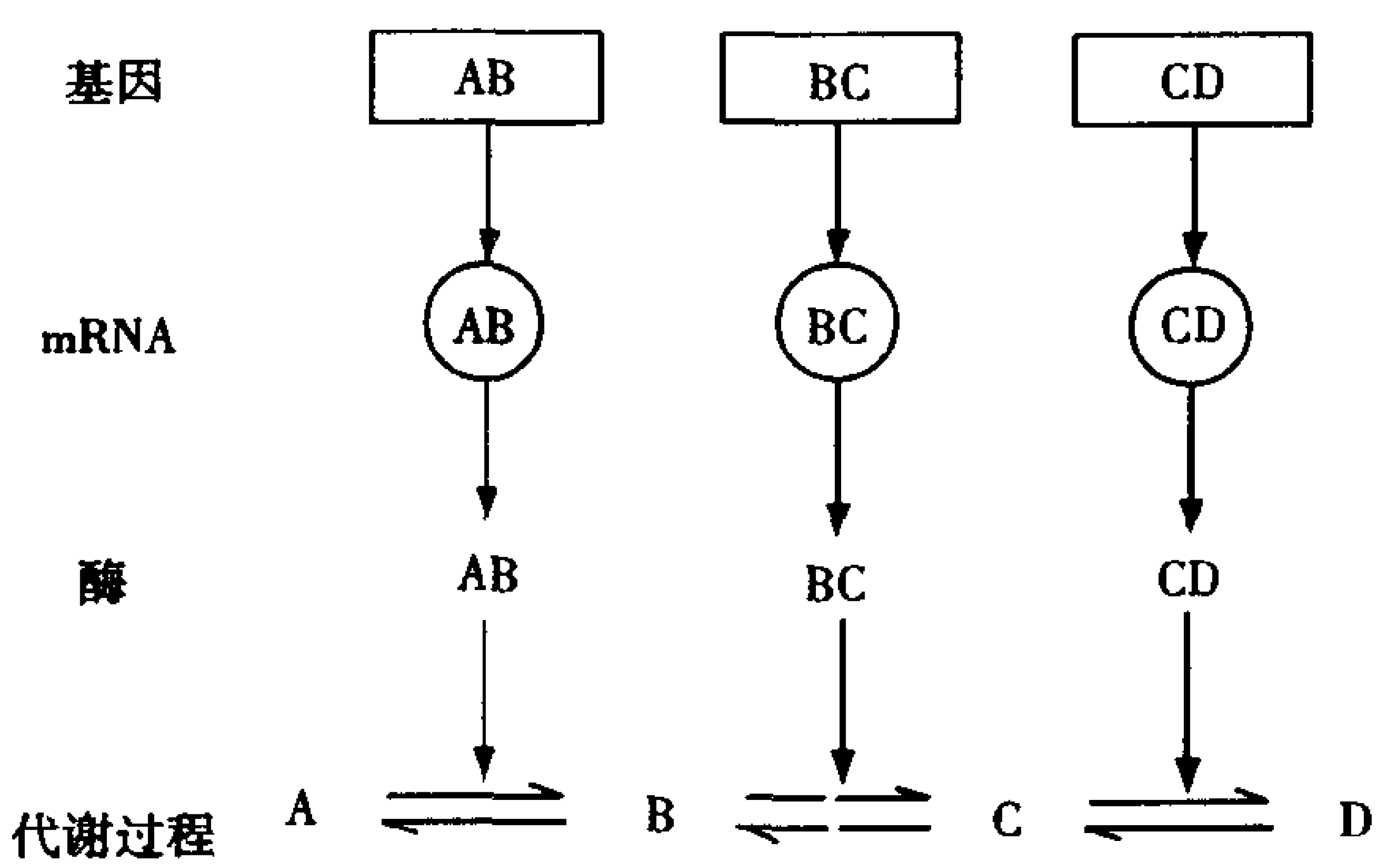


图 8—1 基因、信使核糖核酸(mRNA)、酶和代谢过程的相互关系图解

二、基因突变的概念

基因突变(gene mutation)就是指基因在结构上发生了碱基组成中的碱基种类、数量或排列顺序上的改变。当突变发生后,原来的正常基因变成了突变基因(mutant gene)。由于突变会改变基因所携带的遗传信息,突变基因表达的结果是产物——蛋白质在氨基酸的种类、组成、排列顺序发生异常,从而是机体原有的遗传性状发生改变,产生新的遗传性状。所以,基因突变是遗传病特别是单基因遗传病产生的重要原因。基因突变普遍存在于自然界中,从病毒、细菌到最高等的人类,都在不断地发生基因突变,它可以涉及到生物体的每一种性状,理论上每一个碱基都可以发生突变。

基因突变可以发生在生物个体发育的任何阶段,体细胞或生殖细胞周期中的任何时期。如果基因突变发生在生殖细胞形成时期,生殖细胞中将含有突变基因,因此突变基因将随生殖细胞的传递而存在于由此发育成的子代的每个体细胞中,可使后代表现出相应的改变后遗传性状,也就是说这种性状是可以遗传的,这种突变称为生殖细胞突变(germ cell mutation)。如果基因突变发生在体细胞中,突变基因只会随体细胞的增殖而在体细胞中传递而在当代表现,其遗传性状一般不能直接传递给下一代,这种突变称为体细胞突变(somtic cell mutation)。但由这样的体细胞经过细胞无性繁殖而形成的克隆系(是指由一个细胞经分裂而形成的、遗传组成相同的细胞群)是基因遗传学研究的良好材料。

基因突变是新基因产生的方式。由于生物体的基因是成对地存在于同源染色体上,因此,在发生基因突变时,两个基因中一般只有一个基因发生突变。所以,对二倍体高等生物体细胞来说,突变刚发生时一般是杂合体。由此也说明,等位基因是物种在进化过程中由基因突变所形成的。基因突变是生物进化发展的根本原因之一。事实上生物体内的各种各种等位基因就是经过基因突变所形成的。

三、基因突变的基础

我们已经知道,基因突变就是 DNA 分子中的碱基对的种类、顺序或数目发生了改变。因此根据碱基序列的突变情况,基因突变有两种方式:碱基替换和移码突变。

(一)碱基替换

碱基替换(substitution)是指某一对碱基被另一对不同的碱基所替换。这种突变又有两种形式,转换和颠换。

1. 转换

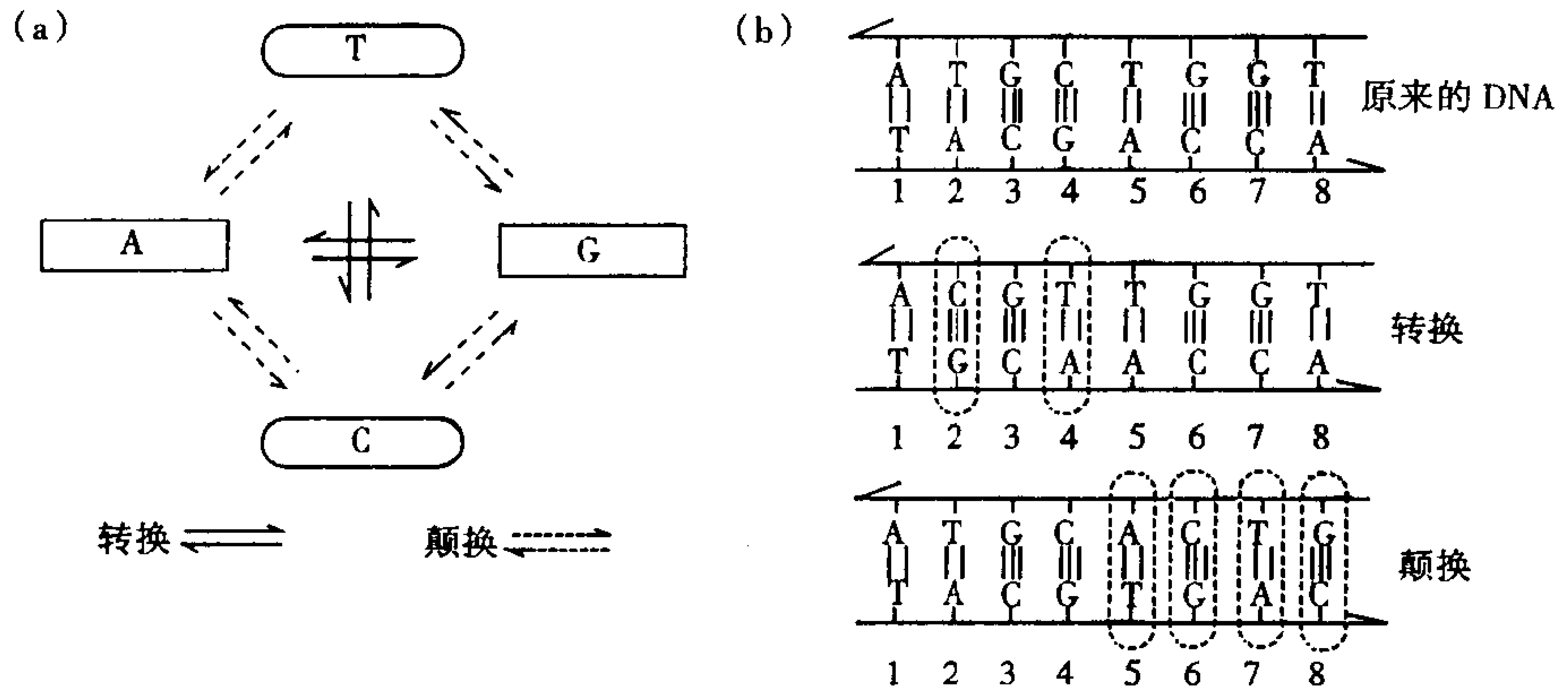
最常见的替换是转换(transition),所谓转换就是嘌呤之间或嘧啶之间的替换。例如 AT 对变成 GC 对,或 CG 对变成 TA 对(即 G 与 A 之间、T 与 C 之间发生了替换),其核心是 A 与 G 之间,或者 T 与 C 之间的替换。

2. 颠换

所谓颠换是指嘌呤碱基与嘧啶碱基之间的替换。例如 AT 对变成了 TA 对,或 GC

对变成了 CG(即 A 与 T 之间、G 与 C 之间发生了替换)。即嘌呤碱基换嘧啶碱基或嘧啶碱基置换嘌呤碱基。

替换可以只涉及一个碱基,也可以涉及多个碱基。其特点只是个别碱基的改变,而没有增加或减少碱基数目,因而只影响单个或少数几个密码子,使单个或少数几个密码子发生突变(如图 8—2)。



(a)碱基转换和颠换　　(b)DNA 双链一段中,碱基对置换的例子

图 8—2　碱基置换的几何可能形式

根据碱基替换对多肽链中氨基酸所造成的影响不同,或者说根据转换和颠换所引起遗传信息改变的性质不同,这种突变又可以分为以下几种情况:

(1)同义突变(same sense mutation)　同义突变是碱基替换后,一个密码子变成另一个密码子,而改变前的密码子与改变后的密码子所编码的氨基酸相同,因此不发生突变效应。例如,GCG 顺序中第三位 GA 取代变为 GCA,则 mRNA 中相应的密码子 CGC 变为 CGU,由于 CGC 和 CGU 都是编码精氨酸的密码子(表 8—1),故突变前后的基因产物(蛋白质)完全相同。据统计,同义突变大约占碱基置换总数的 25%。

(2)错义突变(missense mutation)　如果 DNA 分子中碱基对的置换(即遗传信息发生了改变),使得相应的 mRNA 中的该密码子变成了编码另一种氨基酸的密码子,改变了遗传效应,这种突变称为错义突变。他的特点是,这种突变可导致机体内某种蛋白质或酶结构和功能的异常,从而引起遗传性的疾病。例如,后面将要介绍的血红蛋白病中,如果人正常血红蛋白 链的第六位氨基酸是谷氨酸,其密码子为 GAA 或 GAG,如果第二个碱基 A 被 U 替换,氨酸替代谷氨酸,形成异常血红蛋白而引起贫血症。

(3)无义突变(nonsense mutation)　碱基置换或移码突变,导致 mRNA 上的密码子发生了改变,成为不编码任何氨基酸的终止密码子(UAG、UAA、UGA),多肽链合成提前终止,产生没有活性的多肽片段,称为无义突变。但肽连缩短后,多数情况下会影响蛋白质的功能。例如,DNA 分子中 ATG 中的 G 被 T 取代后,转录形成的 mRNA 链上的密码子便从 UAC 变成 UAA,UAA 是终止信号,翻译提前结束。

(4)终止密码突变(terminator codon mutation)　当 DNA 分子中一个终止密码子突变为编码某一氨基酸的密码子时,多肽链的合成将继续进行而不停止,肽链过度延长,直

到下一个基因的的终止密码字出现时才终止，合成了延长的异常多肽链。这种突变称为终止密码子突变，也称为延长突变。

（二）移码突变

移码突变（frameshift mutation）是指在 DNA 分子的碱基序列中插入一个或几个碱基对，或者丢失一个或几个碱基对，造成这一位置以后的全部密码子的编码顺序发生改变，从而引起遗传信息的政变。例如原来 DNA 分子上的碱基序列的顺序是…TAC CAT TAG GAG CCC ATT…，按照碱基互补配对原则转译成的信使 RNA 序列为…AUG GUA AUC CUC GGG UAA…，这些密码子所翻译成的是一条氨基酸多肽。如果在该 DNA 分子片段的碱基序列中的结构基因的前面多加一个 C，DNA 片段碱基序列改变为…TAC CCA TTA GCA GCC CAT…，这时的基因的结构就发生了改变，相应地转录的 mRNA 的碱基组成也改变为…AUG GGU AAU CCU CGG GUA A…，这样遗传信息经过转录和翻译阶段，就变成了另外一条氨基酸多肽链。这种在 DNA 分子片段的基因的碱基序列中，增加一个或几个碱基的突变称为插人。如果在上述 DNA 片段的碱基序列的结构基因中丢失一个碱基 C，则该 DNA 片段碱基序列改变为…TAC CAT AGG AGC CCA TT…，这时的基因结构 Y 也发生了变化，相应地转录的形成的 mRNA 碱基组成也被改变为…AUG GUA UCC UCG GGU AA…，这样合成的也是另外一条氨基酸多肽链。这种在组成基因结构的碱基序列中遗失一个或几个碱基的突变，称为丢失（见图 8—3）。

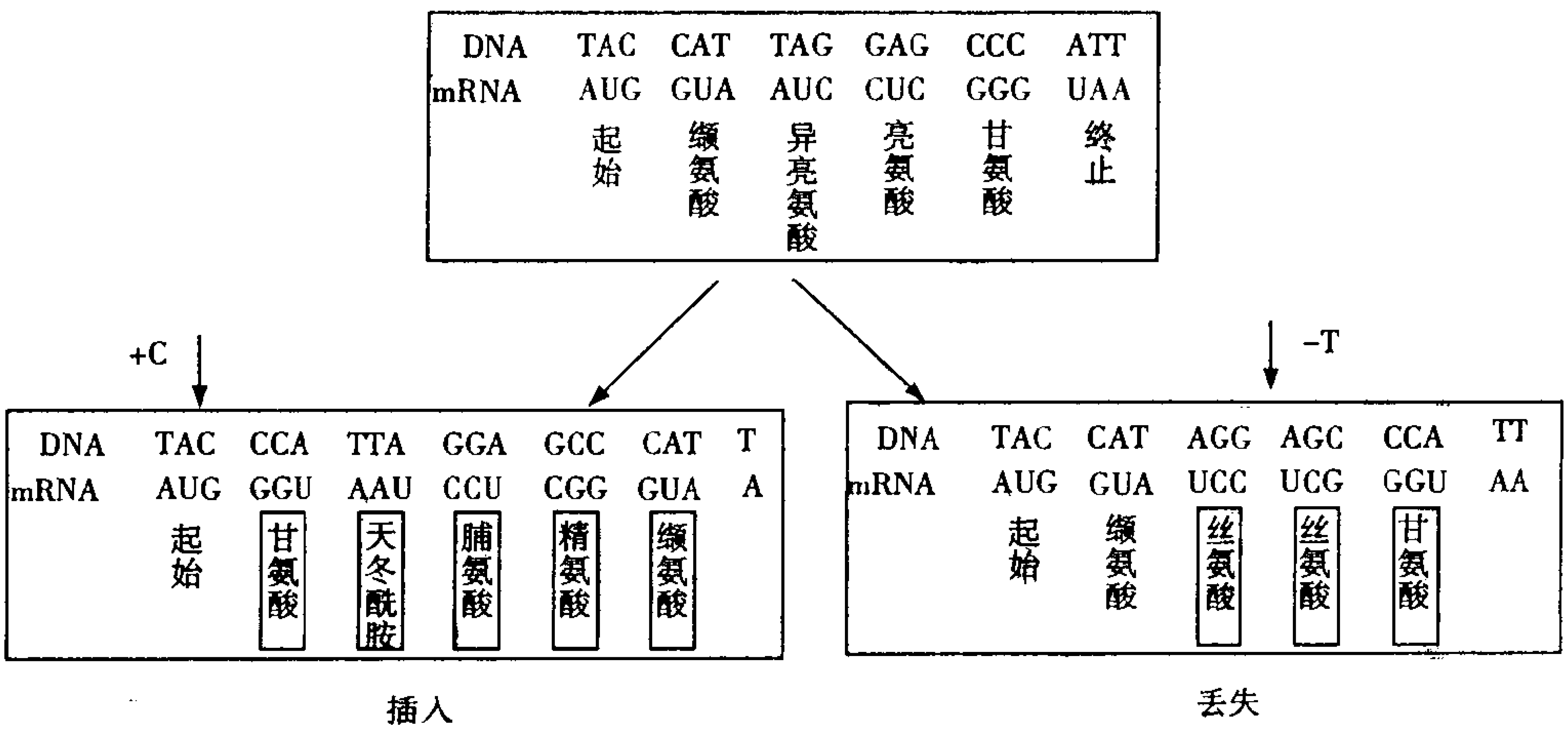


图 8—3　插入及丢失引起的突变

在 DNA 分子中，无论是插入还是丢失，从插人或丢失处起，原来的遗传信息都奖被打乱，密码子的信息也发生了改变，核糖体不能按原来的“句读”（即三个碱基组成的一个密码子）阅读下去，由此合成的氨基酸种类和数量大部分被改变，蛋白质的结构和功能发生的变化较大，因而常导致该生物个体死亡。

四、影响基因突变的因素

在自然状态下(未经人工处理)发生的基因突变,称为自然突变;用人工诱导方法引起的基因突变,称为诱发突变。诱发突变和自然突变在表现型和遗传规律上没有区别,只是诱发突变施加了诱变条件而增加了基因突变的频率。凡是能使 DNA 结构发生变化的因素都能诱发基因突变,能诱发基因突变的物理、化学和生物等因素统称为诱变剂(mutagens)。一般包括以下几种:

1. 辐射

在 X 射线、γ 射线、紫外线、中子流等射线的强烈作用下,DNA 链易被打断,染色体的结构易被破坏,出现染色体断裂,从而引起基因突变。宇宙射线可能是自然界中引起突变的主要因素。

2. 化学诱变剂

化学物品中有一些是诱变剂,如工业污染中的煤烟,汽车废气中的苯并芘,工业原料中的甲醛、乙醛,食品工业中常用的亚硝酸盐,食品污染中的黄曲霉素,农药中的敌百虫类药物,药品中的氮芥、环磷酰胺,抗菌素中的自力霉素、更生霉素等以及遗传工程实验中常用的 5-溴尿嘧啶(bromouracil BU)等都是诱变剂。在这些化学品中,相当一部分也是致癌剂和致畸剂。

3. 病毒

麻疹病毒、疱疹病毒、风疹病毒、流感病毒等感染细胞后,均可引起染色体断裂或基因突变。早期胚胎发育的体细胞对此尤为敏感,因此,妊娠早期病毒感染,常可引起基因突变而导致胎儿畸形。

4. 其他因素

除上述诱变剂以外,一些物理或生物的因素也能诱导基因突变。如过高或过低的温度可以引起突变,DNA 分子中某些基因可以引起另外基因的突变,某些不良环境的反复刺激也可能引起基因突变等。

五、突变产生的分子机理

为什么一些物理或化学因素能够诱导基因发生突变?虽然引起基因突变的原因和机理十分复杂,但随着分子生物学的发展,其中的奥秘已逐渐被人们所发现。这里只根据一些诱变剂的原理作一些简单的介绍。

1. 碱基类似物的替代

某些化合物的组成和结构与 DNA 分子中的碱基十分接近,称为碱基类似物(base analogue)。当 DNA 复制时,碱基类似物可能替代正常的碱基而掺入到 DNA 分子中,从而诱发突变。例如,5-溴尿嘧啶(5-bromouracil,BU)与胸腺嘧啶(T)结构类似,两者仅有一个基团的不同(图 8—4),能与腺嘌呤配对。在 DNA 复制过程中,BU 可以替代碱基 T 而与 A 配对而掺人到新合成的 DNA 链中。由于 BU 存在着酮式和烯醇式两种互变异构

体，而且分别有不同的配对特性。由于通常存在的酮式 BU 能与 A 配对，而烯醇式 BU 则可与 G 配对（如图 8—4）。因此，在 DNA 复制过程中，正常的碱基对 A—T 复制后仍应该是 A—T 对；但当掺入 BU 后，当 BU 以酮式异构体代替 T 后，使 A—T 碱基对变成了 A—BU 对；而掺入的 BU 又可以从酮式变成烯醇式，因此在下一次的 DNA 复制时，烯醇式的 BU 便会与 G 配对，出现 G—BU 碱基对；如果再经过一次复制周期，G 便与 BU 配对出现 G—C 碱基对，这样，原来的 AT 对经过 BU 就被置换成 GC 对了。反过来，BU 也可使 GC 对转换成 AT 对碱基对了（如图 8—5）。

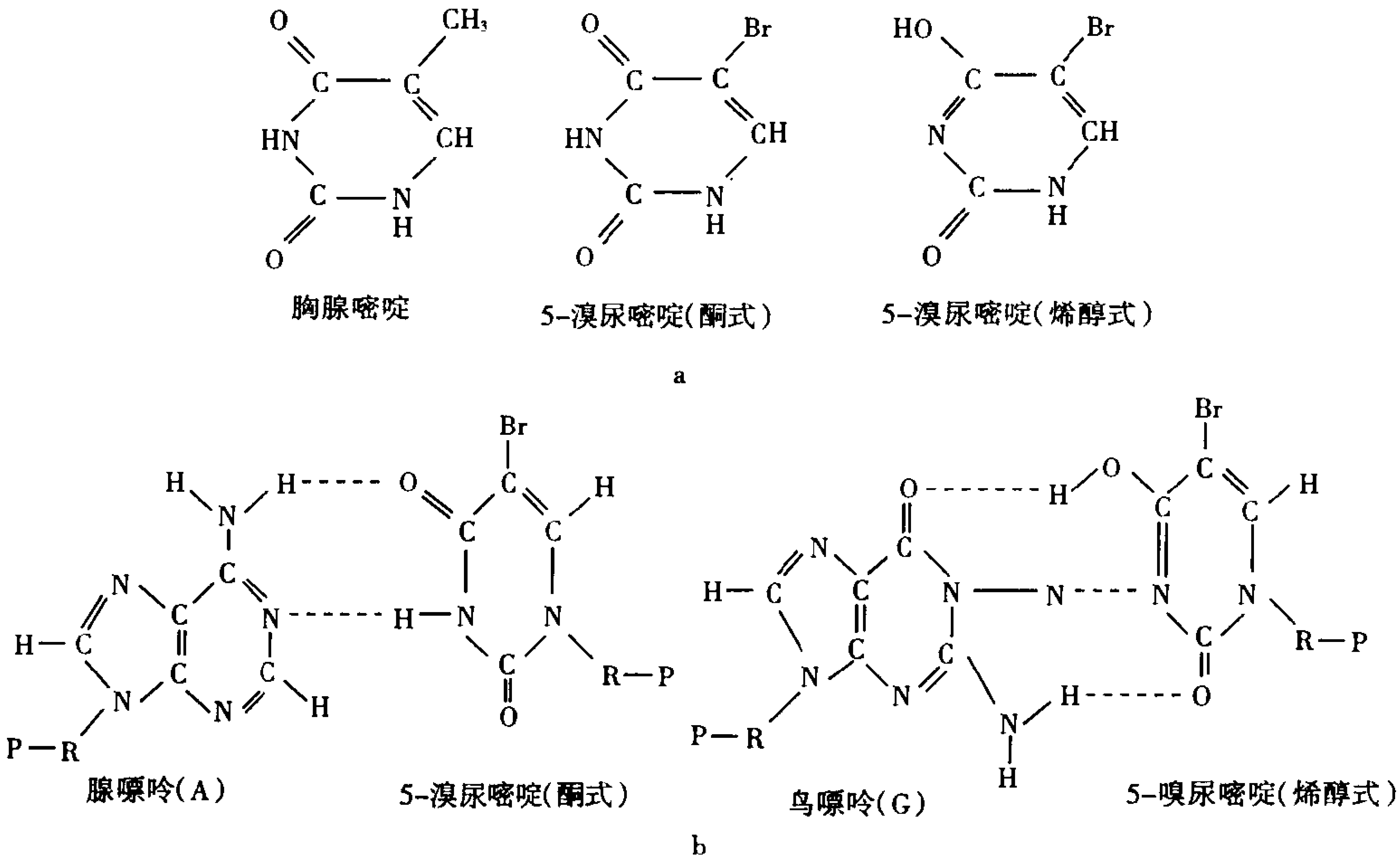
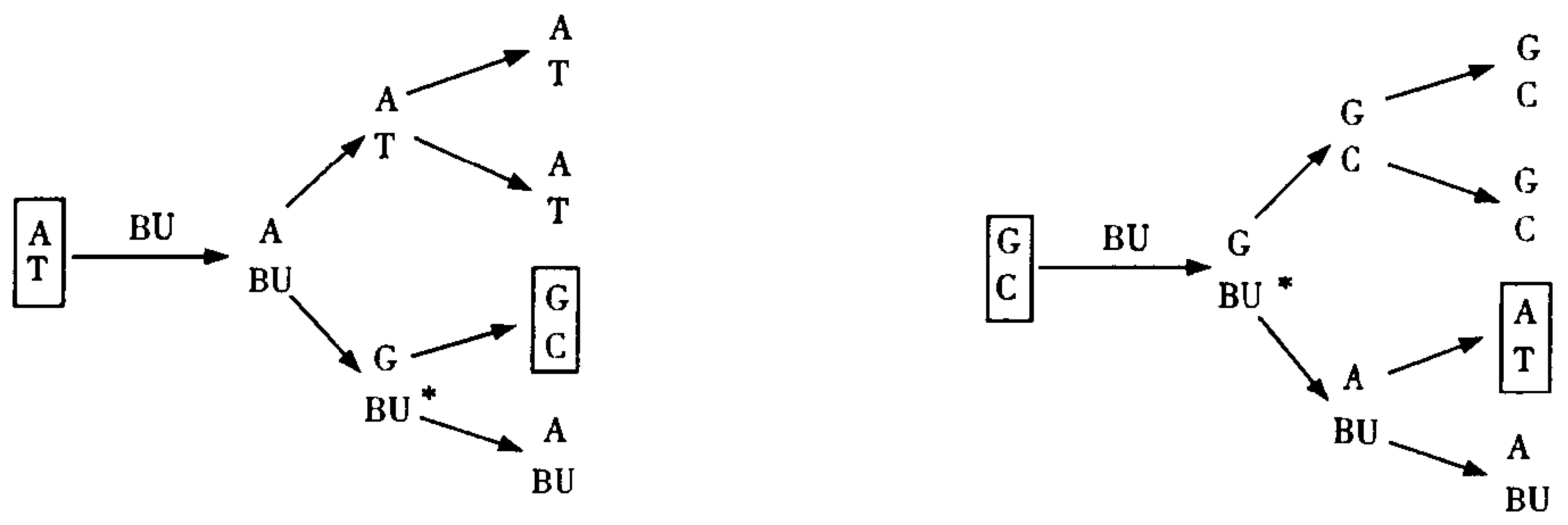


图 8—4　BU 的酮形式、烯醇式结构及配对特性



BU*：烯醇式的 5-溴尿嘧啶

图 8—5　5—溴尿嘧啶诱发 DNA 的碱基替换

2. 诱变剂能引起 DNA 化学结构改变

自然界中许多化学的和物理的诱变因素是由于可以使 DNA 分子的化学结构发生改变，因而最终导致了基因的突变。

例如亚硝酸可以使腺嘌呤(A)脱氨基作用而转变成次黄嘌呤(HX)，还可以作用于胞嘧啶(C)使其变成尿嘧啶(U)。而黄嘌呤(HX)和尿嘧啶(U)分别可与C和A配对，这样通过DNA复制便可导致碱基对A—T转变为G—C或G—C对转变为A—T对(图8—6)。

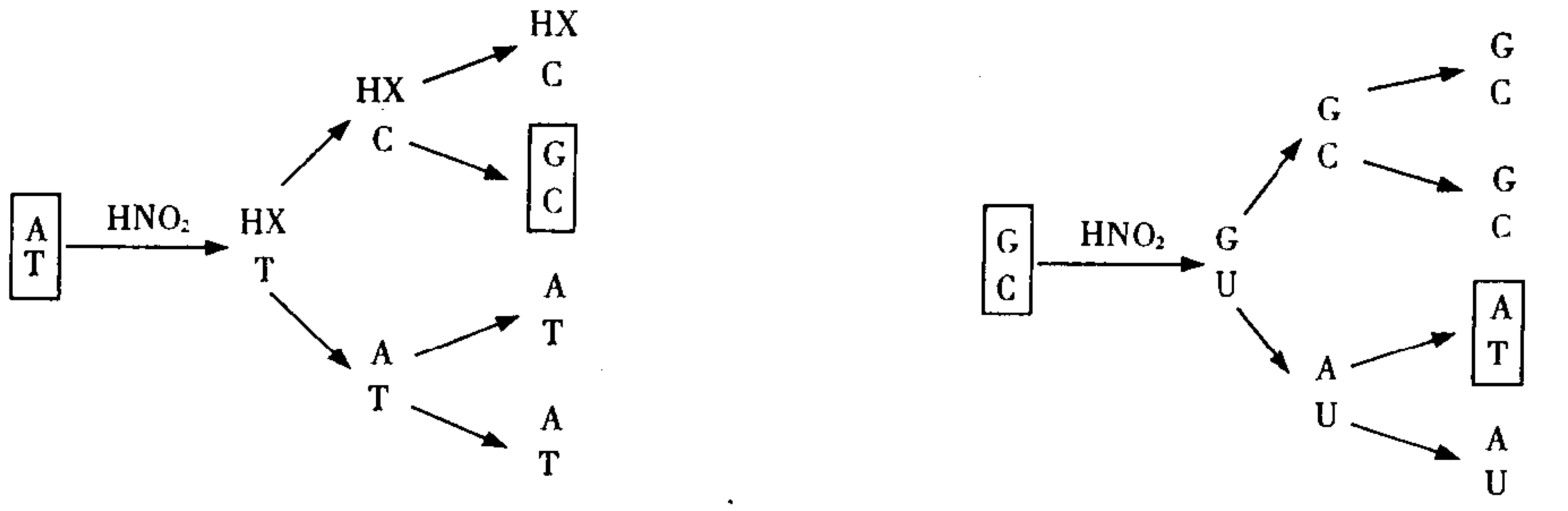


图8—6　亚硝酸(HNO_2)的诱变机制

又如芥子气和硫酸二乙酯等化学物质是一类重要的烷化剂(alkylating agent)，它们可使鸟嘌呤(G)增加甲基或乙基而使其烷基化。烷基化的碱基G可能成为碱基A的碱基类似物而与碱基T配对，造成碱基错误替换。另外，烷基化后的碱基G还能与糖的结合，水解时能从DNA链上脱落下来，烷化剂的这种作用称为脱嘌呤作用(depurination)。于是，脱嘌呤作用后的DNA链上发生碱基缺失，引起移码突变或在复制过程中发生转换或颠换，最终导致突变。

3. 紫外线诱发作用

紫外线对细胞的杀伤力是作用于靶细胞的DNA分子，基因突变的诱变作用也是作用于靶细胞的DNA分子。经紫外线处理后的DNA分子会发生多种结构变异，其中最常见的是胸腺嘧啶二聚体(T·T)，胞嘧啶二聚体(C·C)及胸腺嘧啶和胞嘧啶二聚体(C·T)等。二聚体中的两个嘧啶碱是以共价键牢固相连的。这种结构异常可引起DNA螺旋结构的局部变形，并使T与互补链上的A之间的氢键断裂，最终可导致DNA复制的错误而产生突变。

六、基因突变的特征

由上述讨论可知，基因突变实际上就是染色体一个位点上的基因，由一种状态转变为另一种状态。一般具有以下特点：

1. 可逆性

基因突变具有可逆性，如显性基因A可以突变为隐性基因a，隐性基因a也可以突变成显性基因A。前者称为正突变，后者称为回复突变或反突变。

2. 多向性

基因突变的多向性是指同一基因在群体中可以发生多种独立的突变，即产生多个等位基因。如基因A可以突变成等位基因A_1、A_2、A_3等等，从而构成复等位基因。如人类ABO血型就是I^A、I^B、i三种基因构成的复等位基因所决定的，人的血红蛋白基因已发现

一百多个突变型。

3. 有害性

大部分基因突变对生物体本身都是有害的，人类的遗传病绝大多数是由基因突变造成的，因为生物现有性状都是经过长期进化形成的遗传均衡系统，任何基因突变都将破坏和扰乱原有的遗传平衡，从而产生有害的影响。当然也有少部分基因突变是无害或有利的。

4. 稀有性

基因突变是非常稀少的，各种基因在一定的群体中都有一定的自发突变率。在高等生物中，各种基因的突变率为 $10^{-5}\sim10^{-8}$/生殖细胞/代，即每 10 万个或 1 亿个生殖细胞中，才有一个基因发生突变。人类基因的自发突变率约为 $10^{-4}\sim10^{-6}$/生殖细胞/代，即每 1 万到 100 万个生殖细胞中，就有一个基因发生突变。

5. 随机性

不论是对于个体，还是对于细胞以及基因来讲，突变的发生都是一个随机事件。例如，在一系列试管中，接种一定量的不含突变型的细菌，经过一定时间培养后，测定每一试管中的突变型细菌数，其数目符合随机分布所预测的情况。这个实验结果说明基因突变对个体及某个基因来讲是随机的。

第二节　基因突变所引起的分子病

我们已经知道，人类的一切形态特征和生理过程都是通过基因控制蛋白质或酶的合成而决定的。蛋白质分子的结构和性质是由 DNA 分子上的碱基数量和顺序决定的。如果基因发生突变，也就是 DNA 分子的碱基数量或顺序发生了变化，那么由它所编码的蛋白质或酶的合成便会发生异常。这种由 DNA 结构(即基因)发生改变，导致蛋白质或酶分子结构或数量异常而引起机体功能障碍或异常的一类疾病，统称为分子病(molecular disease)。从理论上说，人体内有多少种蛋白质就有可能有多少种分子病。

根据分子病的发病症状和机理，可以分为血红蛋白病、遗传性代谢缺陷病或遗传性酶病等几大类。

一、遗传性酶病

(一)遗传性酶病的概念

遗传性酶病(hereditary enzymopathy)是由基因突变导致酶蛋白缺陷，是酶活性减低或增高所引起的一类遗传性疾病。正常情况下，一个机体任何遗传性状的形成，都需要一系列代谢过程才能实现，每一代谢步骤都要靠某一基因控制的某一特定酶来催化。当某一基因发生突变后，由原基因控制的某种酶的合成便不能正常进行，酶的数量下降或活性降低(少数亢进)，导致代谢中的某种产物堆积，使机体的功能发生障碍而呈现先天性遗传病态。

据估计，人类酶约有 10 000 余种，但目前已查明的酶仅 200 余种，只占酶总数的 2% 左右。可以推测，人类的许多疾病都与酶的活性改变有关，因此研究遗传性酶病的发病规律、特点对提高人类素质有着重要作用。

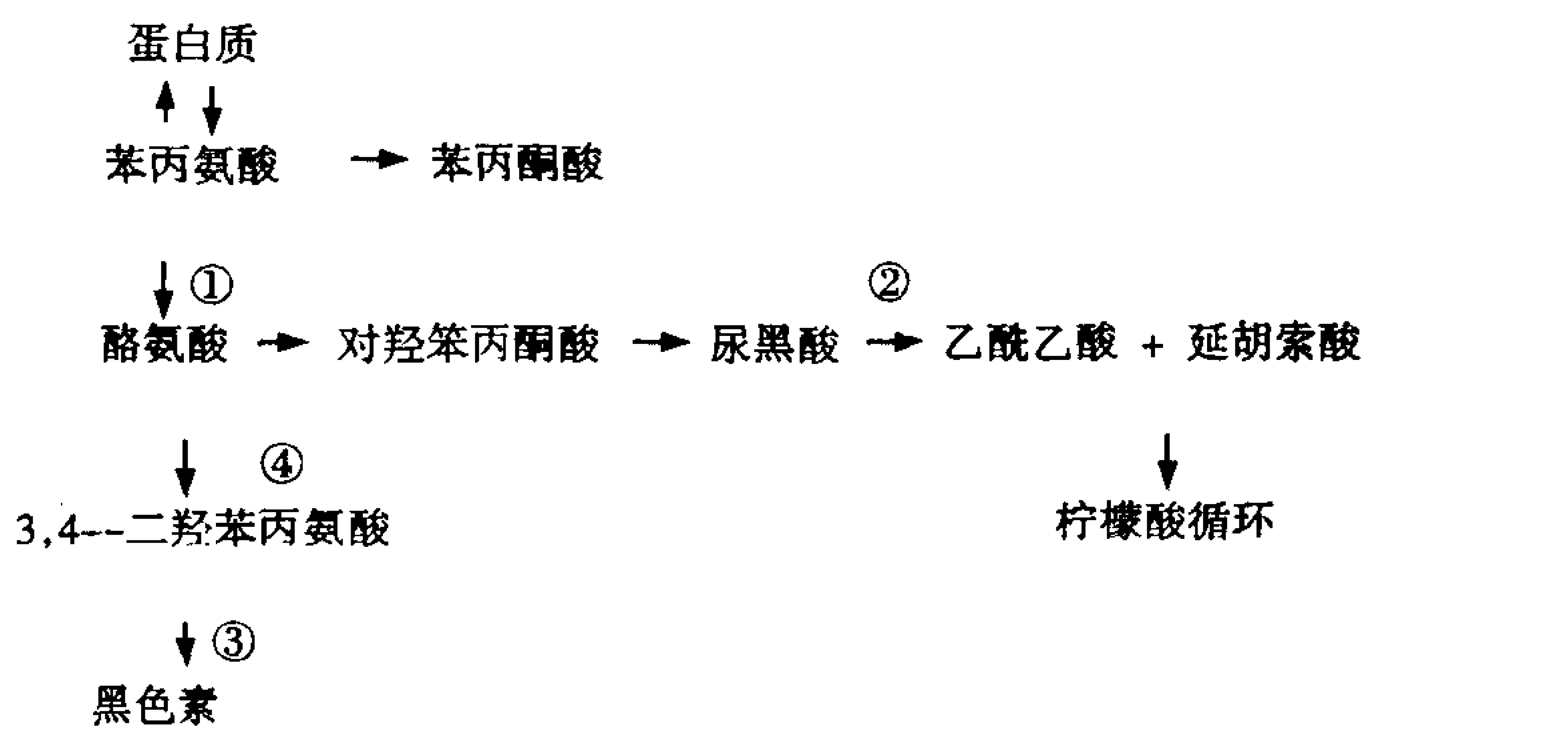
该类疾病的遗传方式多以常染色体隐性遗传病的形式出现，常染色体显性和 X 染色体隐性遗传者较为少见。

（二）遗传性酶病举例——苯丙酮尿症

苯丙酮尿症是苯丙氨酸代谢异常引起的遗传性疾病，它的发病率约为 1/10 000。该病以患者尿液中的苯本酮尿而命名，以患者显著的智力障碍为主要特征，在临床医学和遗传病学领域中有着重要影响的疾病。

1. 苯丙氨酸的代谢途径

苯本氨酸是人体必需氨基酸，只有从食物中摄取。食物中的蛋白质被消化后，苯丙氨酸就被人体吸收。首先苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶的作用下，转变为酪氨酸，酪氨酸转化为 3，4—二羟苯丙氨酸或对羟苯丙酮酸，3，4—二羟苯丙氨酸在酪氨酸氧化酶的作用下，生成黑色素；对羟苯丙酮酸在对羟苯丙酮酸羟化酶的作用下，转变为尿黑酸，尿黑酸在尿黑酸氧化酶的作用下，氧化为乙酰乙酸和延胡索酸，进入三羧酸循环。在上述过程中，苯丙氨酸有三条代谢途径：①经酪氨酸、尿黑酸而进入三羧酸循环；②经酪氨酸、3，4—二羟苯丙氨酸形成黑色素；③当上述两条路径被阻断，苯丙氨酸就会大量转化为苯丙酮酸。如苯丙氨酸羟化酶缺乏，苯丙氨酸不能转化为酪氨酸，而大量转变为苯丙酮酸（图 8—7）。



①苯丙氨酸羟化酶(P)　②尿黑酸氧化酶(C)　③酪氨酸氧化酶(A)　④对羟苯丙酮酸羟化酶

图 8—7　苯丙氨酸的代谢途径

2. 基因对代谢过程的调控

现已查明，与苯丙氨酸代谢异常有关的有三种重要的酶：苯丙氨酸羟化酶，酪氨酸氧化酶，尿黑酸氧化酶，他们都呈单基因遗传。其中，正常的酪氨酸氧化酶是由显性的酪氨酸氧化酶基因 A 编码的，尿黑酸氧化酶是由显性基因 C 决定。

苯本酮尿症（phenylketouria，PKU），是常染色体隐性遗传病，由苯丙氨酸羟化酶（phenylalanine hydroxylase，PAH）遗传性缺乏引起。现已知苯丙氨酸羟化酶基因定位于人类第 12 染色体上，已在中国人中已发现 10 余种点突变型，均能造成酶活性缺乏。基

因突变涉及 DNA 核苷酸取代和缺失，绝大部分苯丙氨酸羟化酶分子结构缺陷来自 DNA 分子中核苷酸的碱基取代。正常的苯丙氨酸羟化酶基因一般用 P 来表示，因此具有正常活性的苯丙氨酸羟化酶的个体的基因型为 PP、Pp，而双隐性个体 pp 则不能正常产生苯丙氨酸羟化酶，造成苯丙氨酸羟化酶活性缺乏，苯丙氨酸不能转化为酪氨酸，而大量转变为苯丙酮酸。

同样，基因型为 aa 个体，酪氨酸氧化酶活性不足，造成黑色素缺乏，病人表现出毛发白色，皮肤、虹膜淡红色，眼睛畏光等白化病症状，这就是所谓白化病。而基因型为 cc 的个体同样尿黑酸氧化酶活性降低，尿黑酸不能正常转化而大量积聚在血液中，少数随尿液排出，尿液中的尿黑酸在空气中很快变黑，而成黑尿病。

3. 苯丙酮尿症的发病机理及症状

苯本酮尿症（phenylketouria，PKU）以智能发育不全为主要特征，典型的苯本酮尿病 PKU 患儿出生时，外貌正常，约至 3～4 个月时，渐渐出现智能发育不全，未予治疗者大多发展为白痴；患儿步伐小，姿似猿猴，肌张力增高，好动，易激动，甚至惊厥，共济失调，骨骼发育迟缓。90%以上患者毛发发黄，肤白，甚至虹膜呈黄色（白种人呈蓝色）。此外，患儿尿和汗液中有一种特殊的腐臭味。

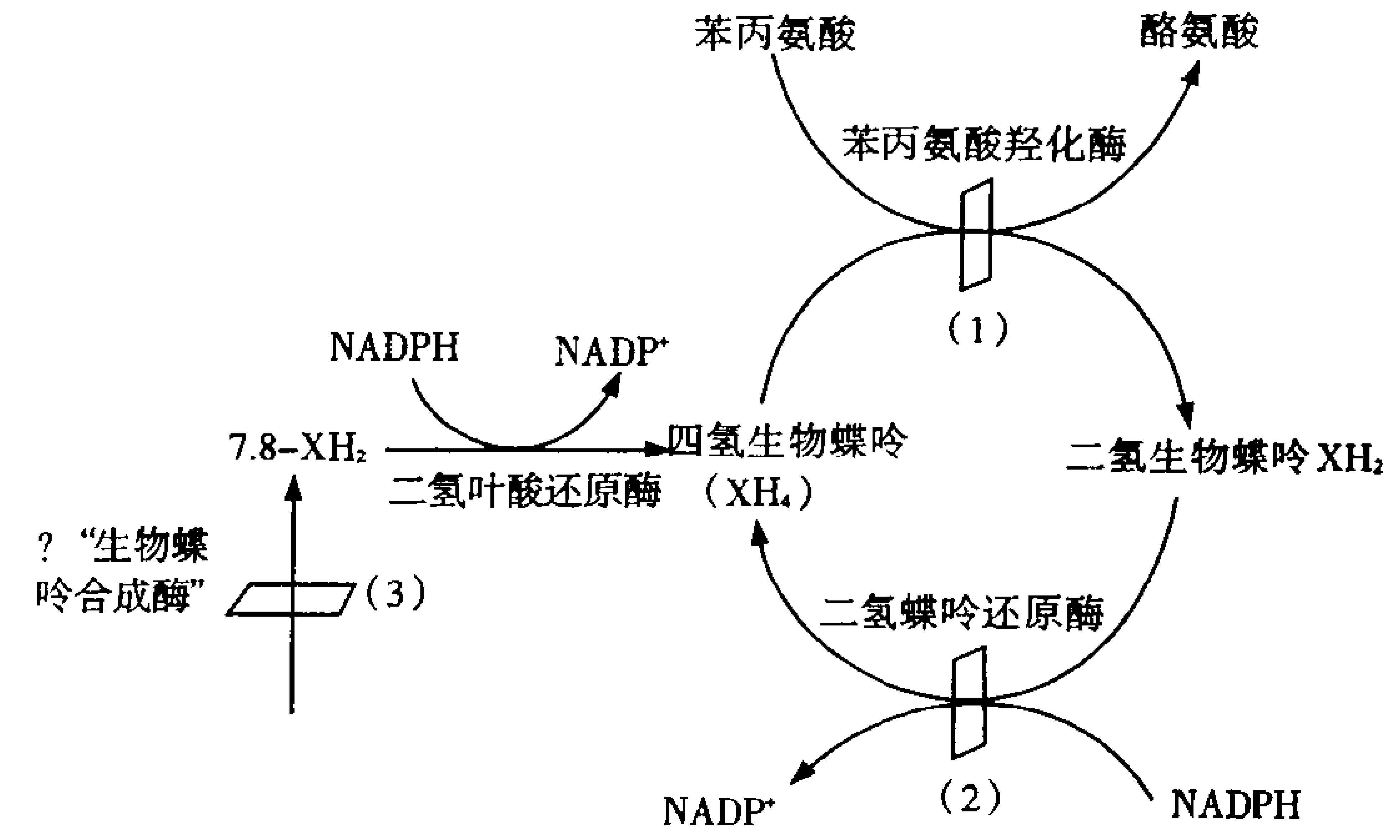
从前面的讨论可知，正常人苯丙氨酸在体内主要是通过苯丙氨酸羟化酶的作用转变成为酪氨酸，继而生成黑色素或进入三羧酸循环。苯丙氨酸羟化酶主要存在于肝细胞中，如果苯丙氨酸羟化酶缺乏或酶的活性小于 1/10，可阻断苯丙氨酸转化为酪氨酸，即可产生典型的苯本酮尿症。酶活性部分缺乏，可导致轻度高苯丙氨酸血症（hyperphenylalaninemia）。

现在已经查明，苯丙氨酸羟化酶基因定位于人类第 12 号染色体。该基因突变的隐性致病基因涉及碱基的替换和缺失，其中绝大部分是由于碱基被取代所致。

典型的苯丙酮尿症患者，是双隐性患者，由于肝内苯丙氨酸羟化酶几乎完全缺如，血液中的苯丙氨酸增高（正常人 1～3mg/100ml，患者可达 50～100mg/100ml）。过多的苯丙氨酸通过转氨基作用，生成苯丙酮酸，再经氧化、脱羧产生苯乳酸、苯乙酸等异常产物，由尿和汗液排出，因此患儿的尿液和汗液、头发和皮肤中均有特殊的腐臭味。研究表明，高浓度的苯丙氨酸及苯丙酮酸的代谢产物影响了 5－羟色胺的生成，影响脑细胞的发育和大脑的功能，表现为患儿智力不可逆转性痴呆。由于正常产物酪氨酸是黑色素前体，所以患者皮肤毛发及眼血管膜色素减少，因而皮肤白皙，头发常呈红黄色，易发生湿疹。本病如能结合遗传分析，早期确诊、早期治疗，给予低苯丙氨酸饮食，可使智力发育正常，但宜终生低苯丙氨酸饮食。因此该病的关键是早期确诊、早期治疗。

另外，还有一种非典型性的苯丙酮尿症，它不是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏或酶的活低下所致。由于苯丙氨酸经羟化作用形成酪氨酸时，需要一个辅助因子叫四氢生物蝶呤（XH_4），它在苯本氨酸羟化反应中，转变为醌式二氢生物蝶呤（XH_2），然后再在二氢蝶呤还原酶的催化下还原为四氢蝶呤（如图 8－8），二氢蝶啶还原酶缺乏将使四氢生物蝶呤缺乏，从而虽有苯丙氨酸羟化酶存在，也不能将苯丙氨酸羟化为酪氨酸，使苯丙氨酸在体内积累，进而引起严重的苯丙酮尿症。这种苯丙酮尿症的症状比典型性的苯丙酮尿症更严重，称为恶性或非典型性苯丙酮尿症。四氢生物蝶呤也是酪氨酸羟化形成 5-羟色胺所必

须的辅助因子，所以二氢蝶啶还原酶缺乏或二氢叶酸还原酶缺乏，除了使血中苯丙氨酸增高外，同时使多巴、多巴胺、5-羟色胺、儿茶酚氨等浓度降低，从而引起一系列神经系统症状。所以，非典型性苯丙酮尿症仅仅依靠低苯丙氨酸饮食仍不能改善神经系统症状，而用人工合成四氢生物蝶呤等制剂联合治疗，才能抑制恶性症状的发展。现在已知二氢蝶啶还原酶基因定位人的第四号染色体，也是常染色体隐性遗传病。



(1)苯丙氨酸羟化酶缺乏引起典型苯丙酮尿症

(2)二氢蝶喧还原酶缺乏引起恶性苯丙酮尿症

(3)可能存在生物蝶呤合成酶缺乏

图 8—8　苯丙氨酸羟化反应系统及其辅助因子四氢生物蝶呤的生成

从苯丙酮尿症的发病机理可以看出，遗传性酶病大多是一些隐性突变基因的表达，导致酶的数量或活性降低，也就是酶的催化功能发生了障碍，间接导致代谢紊乱而引起的机体功能性疾病。目前我国已在一些大城市开展了新生儿苯丙酮尿症的普查。

二、遗传性代谢缺陷病

所谓遗传性代谢缺陷病，就是由先天性的代谢紊乱所造成机体功能障碍的一类遗传性疾病。这类疾病也多是由于酶缺陷所造成代谢过程不能正常进行，导致机体内某种代谢物大量积聚，进而影响机体正常功能的表达。据不完全统计，遗传性代谢缺陷病已发现近 300 种，多为常染色体隐性遗传病。下面以半乳糖血症为例对遗传性代谢缺陷病的常见病因、发病机理及预防措施作些探讨。

先天性代谢缺陷病半乳糖血症(galactosemia)实际上也是一种遗传性酶病，表现为婴儿哺乳后呕吐、腹泻，对母乳及其他乳类物质不能耐受，继而出现肝硬化、白内障、智力发育障碍等症状。由于人类母乳中含有乳糖，它经婴幼儿消化道乳糖酶的分解产生葡萄糖及半乳糖，而患儿由于缺乏利用半乳糖的酶，而产生的代谢障碍。

1. 半乳糖的代谢途径

半乳糖代谢涉及到一系列酶，其中半乳糖激酶、半乳糖—1—磷酸尿苷转移酶、尿苷二磷酸半乳糖—4—表异构酶等三种酶较为重要。半乳糖被吸收后，在半乳糖激酶的作用

下，转变为半乳糖－1－磷酸；半乳糖－1－磷酸在半乳糖－1－磷酸尿苷转移酶的作用下，转化为葡萄糖－1－磷酸，葡萄糖－1－磷酸经过进一步变化而被身体利用。半乳糖－1－磷酸可以在尿苷二磷酸半乳糖焦磷酸化酶作用下，转变为尿苷二磷酸半乳糖，尿苷二磷酸半乳糖在尿苷二磷酸半乳糖－4－表异构酶作用下可转化为尿苷二磷酸葡萄糖（二者是相互转化关系），而尿苷二磷酸半乳糖可转变脑苷脂等重要物质，因此半乳糖代谢以及葡萄糖的代谢对幼儿包括中中枢神经在内的生长发育有着重要影响。半乳糖的代谢过程如图8－9所示。

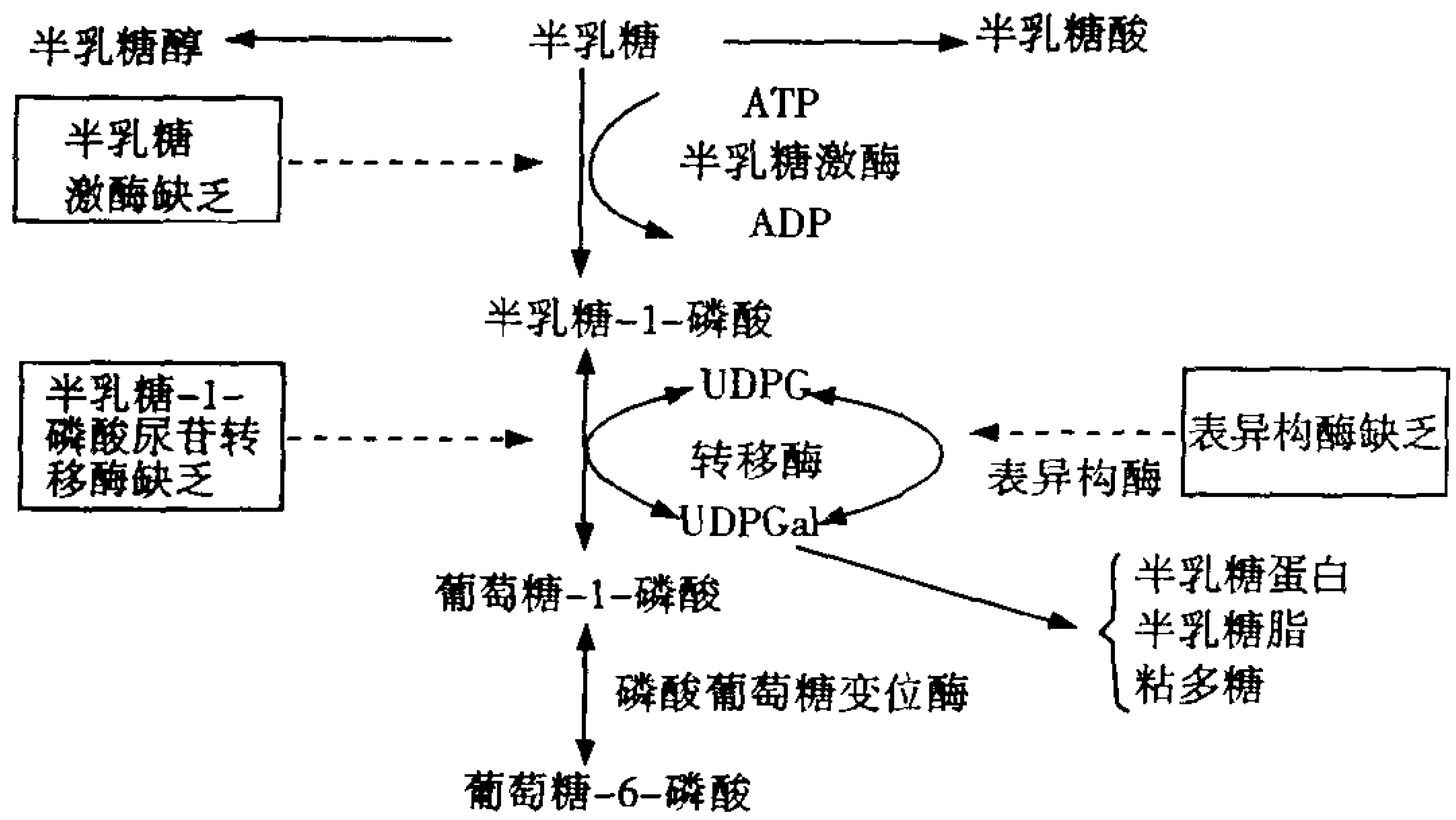


图 8－9 半乳糖代谢途径

（UDPG 尿苷二磷酸葡萄糖

UDPGal 尿苷二磷酸半乳糖）

2. 半乳糖血症的发病机理及症状

如果半乳糖代谢中的半乳糖激酶、半乳糖－1－磷酸尿苷酰转移酶、尿苷二磷酸半乳糖－4－表异构酶等酶缺乏，均可导致不同亚型的半乳糖血症。典型的半乳糖血症患者，是由于半乳糖－1－磷酸尿苷酰转移酶（简称转移酶）缺乏（图 8－9），致使半乳糖－1－磷酸及半乳糖积聚在血液中，部分随尿液排出。血液中高浓度半乳糖－1－磷酸可在组织器官中集积，如果半乳糖－1－磷酸在肝脏中积聚，可引起肝功能损害，甚至肝硬化；在大脑中积聚可引起智力障碍；血液中的半乳糖含量升高还可使葡萄糖的释放量减少，出现低血糖症；较高浓度的半乳糖在醛糖还原酶的作用下，可产生半乳糖醇，半乳糖醇可改变晶状体的渗透压，使水分进人，影响晶状体的代谢而出现白内障等。患者出生后喂乳汁（母乳、牛奶、羊奶等）后，由于上述代谢障碍，几天内即可出现呕吐、拒食、倦怠、腹泻、消瘦，1 周左右可表现出肝损害症状和黄疸、肝肿大、腹水（如图 8－10）；1～2 个月内可出现白内障。如不及时控制乳汁摄入或半乳糖饮食量，几个月后患儿将出现智力发育障碍，肝脏损害更为严重，蛋白质合成受阻，使凝血酶原缺乏而出血，低蛋白血症使全身水肿，以及生长发育障碍、蛋白尿和氨基酸尿等。血液和尿液中半乳糖含量增高，而血糖含量低下。最终因肝功能衰竭或抵抗力低下、感染致死。症状较轻者可以存活，但在婴儿时期即可出现白内障，肝门脉压高、肝脾肿大。如半乳糖摄入量较低，少数病人可智力正常，但有肝硬化和白内障症状。如果婴儿出生后，第 1 周末至第 2 周仍出现黄疸，并伴有拒食、肝脾肿大，应怀

疑患有半乳糖障碍。这种由半乳糖—1—磷酸尿苷酰转移酶缺乏造成的半乳糖血症是Ⅰ型半乳糖血症。

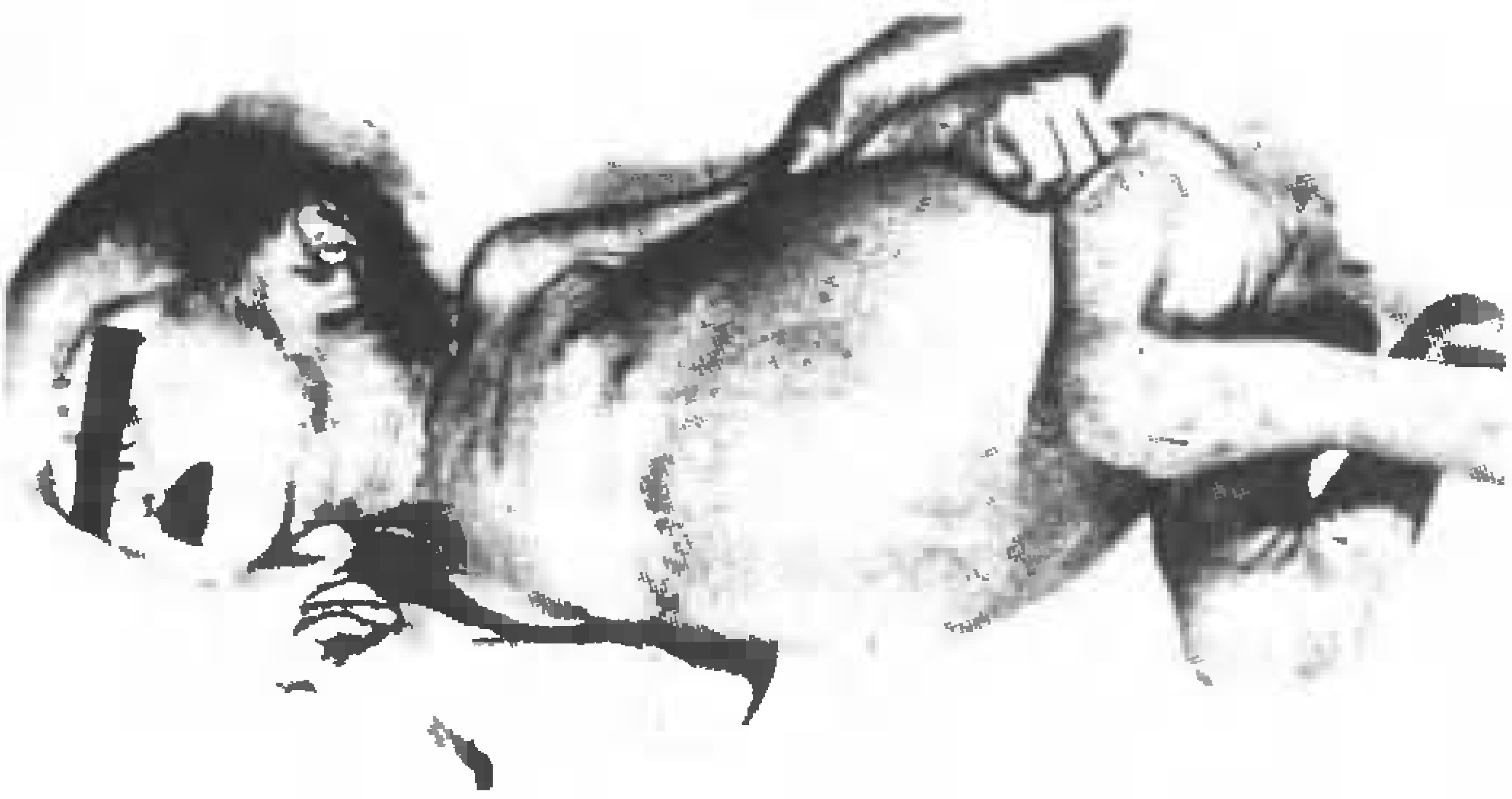


图 8—10　未经治疗的半乳糖血症婴儿示消瘦和腹水

半乳糖—1—磷酸尿苷酰转移酶的基因定位于人第 9 号染色体，是常染色体隐性遗传病。致病基因(一般以 g 代表)的杂合子可表现型正常，无致病症状，其转移酶活性约为正常的 50%(杂合子所产生的酶量或活性往往只有正常纯合子一半，这种现象称为基因的剂量效应，gene dosage effect)；隐性纯合子(gg)是患者，其转移酶活性低于 10%，可出现典型的症状。

如果半乳糖激酶缺乏，也可引起半乳糖代谢障碍，这种由半乳糖激酶缺乏所引起半乳糖血症，称为半乳糖血症Ⅱ型。该型半乳糖血症症状较轻，除与Ⅰ型一样，血液中半乳糖浓度较高而出现半乳糖尿外，主要表现为青年型白内障，一般但无肝、脑损害现象。

半乳糖激酶的基因定位于人第 17 号染色体，也为常染色体隐性遗传病。

如果尿苷二磷酸半乳糖—4—表异构酶缺乏，是为半乳糖血症Ⅲ型。本症临床表现多变，可无症状或类似经典半乳糖血症。尿苷二磷酸半乳糖—4—表异构酶基因定位于人第 1 号染色体上，也是隐性致病基因遗传病。

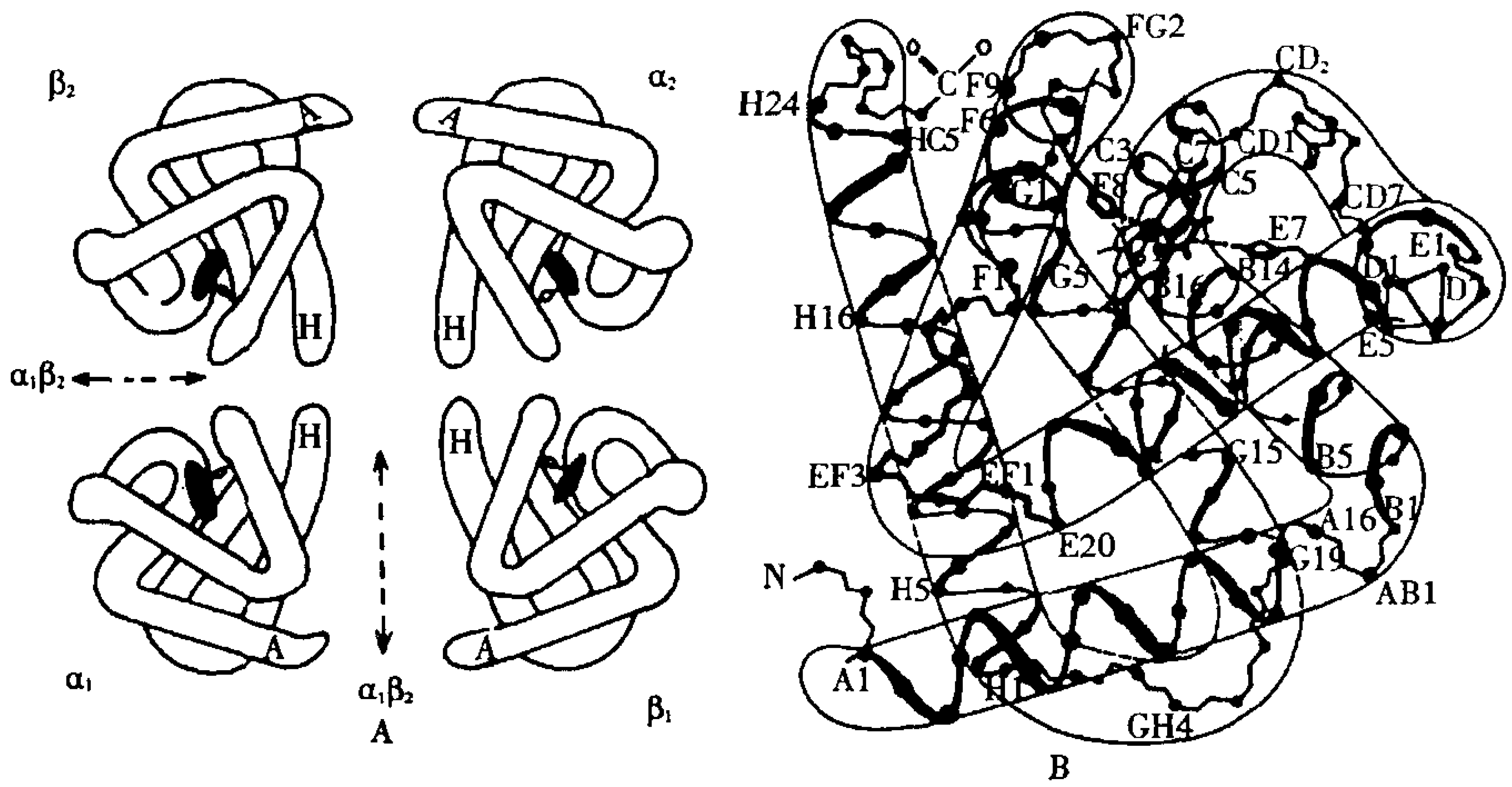
显然，半乳糖血症可以通过遗传分析、新生儿体征及新生儿筛查等手段发现。如果能及时发现，及时采取措施，严格限制婴儿饮食中的半乳糖成分，则症状可得到较好的控制。

三、血红蛋白病

血红蛋白是一种含有色素辅基的结合蛋白，色素部分是血红素，蛋白质部分是珠蛋白。血红蛋白病(hemoglobinopathy)是指由于珠蛋白分子结构或合成量异常所引起的疾病。它是人类孟德尔式遗传病中研究得最深入、最透彻的分子病。血红蛋白病共有 474 个氨基酸，因此已发现的血红蛋白病种类较多、症状轻重不一。据估计，全世界约有一亿多人携带有血红蛋白病的致病基因，血红蛋白病在我国南方发病率较高。因此，血红蛋白病是最常见的遗传病之一。

（一）正常血红蛋白的结构及基因控制

每个红细胞内大约含有28 000万个血红蛋白分子，每个分子由四个亚单位构成，每一个单位由一条珠蛋白肽链和一个血红素辅基组成，所以血红蛋白分子是由两条 α 链和两条 β 链构成的球形四聚体（图8－11）。其中 α 链，由141个氨基酸组成；β 链由146个氨基酸组成。α 链由 α 基因簇编码（基因簇内各基因紧密连锁排列，主要为 α1珠蛋白结构基因和 α2珠蛋白结构基因，以及在胚胎期表达的 ξ2基因和 ψξ1、ψα1、Ψα2、θ 等4个假基因），α 基因簇位于第16条染色体的短臂上；β 链由 β 基因簇编码（依次为胚胎期 ε 珠蛋白结构基因、胎儿$^{G}\gamma$ 和$^{A}\gamma$ 珠蛋白结构基因、假基因 ψβ、δ 和成人 β 珠蛋白结构基因），β 基因簇位于第11条染色体短臂上，二者共可以决定6种不同的珠蛋白链。这6种不同的珠蛋白链组合成人类的6种不同的血红蛋白，即 HbGower1、HbGower2、HbPortland、HbF（有两种亚型）、HbA 和 HbA2。各种血红蛋白在人的不同发育阶段先后交替出现，在胚胎发育早期，合成胚胎血红蛋白 HbGowerl、HbGower2和 HbPortland。胎儿期主要是 HbF。成人有3种血红蛋白：HbA，占95％以上；HbA2，占2％～3.5％；HbF，少于1.5％。



A.血红蛋白的四聚体（四级结构）；B.血红蛋白单体的三维空间结构

图 8－11　血经蛋白结构示意图

（二）血红蛋白病的分子基础？

血红蛋白病可以分为两大类，即异常血红蛋白病和地中海贫血症。

1. 异常血红蛋白病

异常血红蛋白病是指由于珠蛋白基因突变导致珠蛋白肽链结构异常而导致的疾病。至今全世界大约已发现异常血红蛋白 470 余种，其中仅约 40％的异常血红蛋白对人体有不同程度的功能障碍。下面以镰刀形细胞贫血症和异常血红蛋白 C 贫血症介绍血红蛋白病的发病机理。

（1）镰刀形细胞贫血症（sickle cell anemia）　镰刀形细胞贫血症是常染色体隐性遗传病。正常人 β 链上的第 6 位氨基酸是谷氨酸，镰刀形细胞贫血症患者的 β 链上的第 6 位

谷氨酸被缬氨酸所取代，形成不同于正常珠蛋白 HbA 的 HbS 蛋白。在氧气不足的情况下，HbS 聚合形成长棒状聚合物，使红细胞变成镰刀形(如图 8—12)，引起血粘度增高，导致血管梗阻性继发症状，一过性剧痛(肌肉骨骼痛、腹痛等)，急性大面积组织损伤，心肌梗塞可导致死亡；由于红细胞反复变形，可引起红细胞破裂而出现溶血性贫血。HbS 由隐性的致病基因 HbS 基因决定，纯合子(HbSHbS)表现为镰刀形细胞贫血症状，病情严重，出现严重溶血性贫血、脾肿大及血管堵塞等严重症状；杂合子(HbAHbS)一般不表现临床症状，在氧分压较低时只表现为镰刀形细胞形状，可出现轻度慢性贫血。此病在黑人中较为常见。

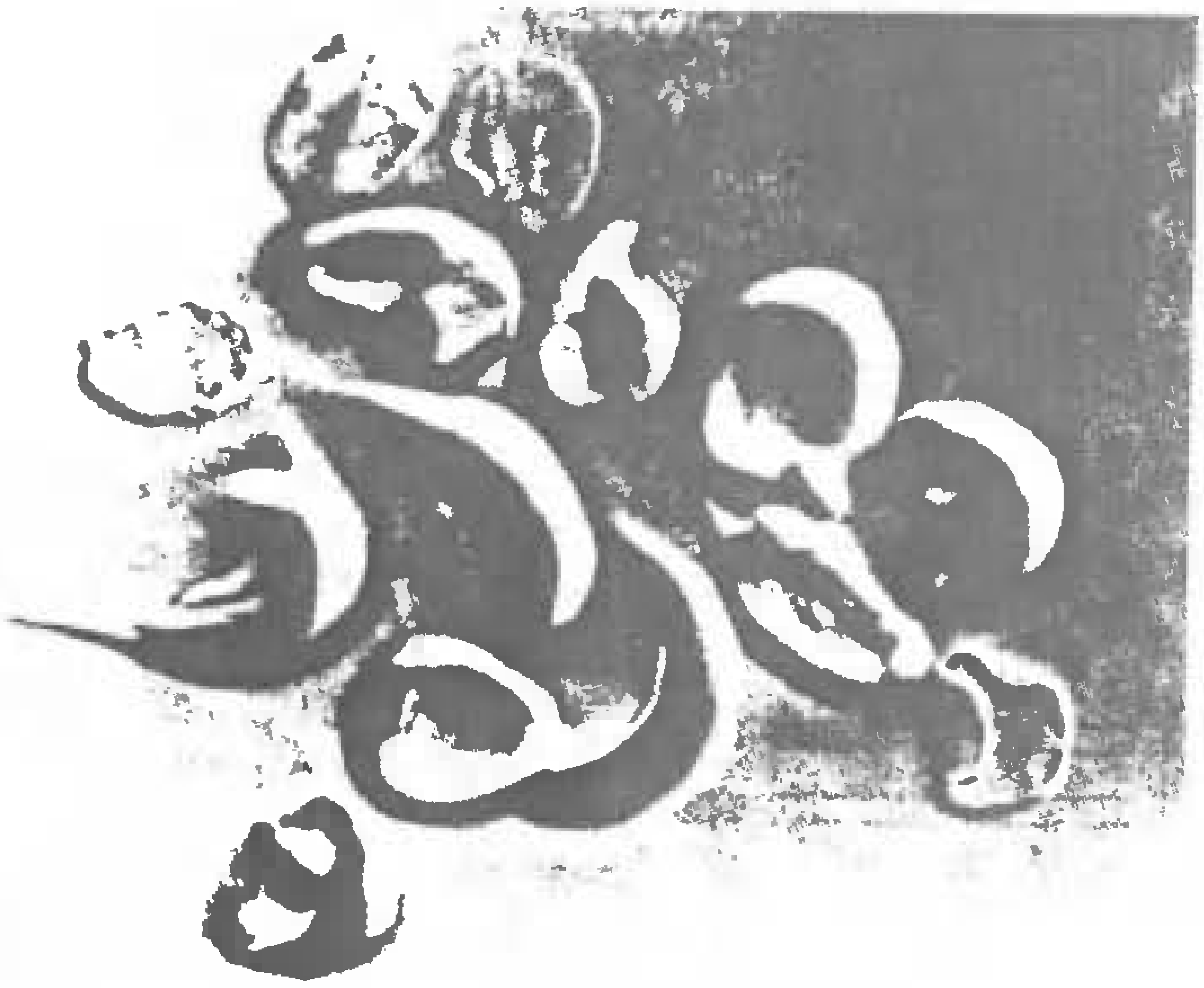


图 8—12　Hbs 纯合子的镰形经细胞

(2)HbC 病　如果血红蛋白 β 链第六个氨基酸谷氨酸不是被缬氨酸所取代，而被赖氨酸取代，则由正常血红蛋白 HbA 变为具有功能障碍的 HbC 血红蛋白，患者称为 HbC 病，或者称为异常血红蛋白 C 贫血症。HbC 与 HbS 都是 β 珠蛋白链第 6 位的氨基酸被取代。本病亦为常染色体隐性遗传病，致病基因 HbC 的纯合子患者(HbCHbC)呈现轻度溶血性贫血，可伴有肝脾肿大。杂合子(HbAHbC)可无临床症状。

(3)血红蛋白病的分子机理　现在已经查明，异常血红蛋白 HbS、HbC 的第六位氨基酸是由于编码该氨基酸的基因发生突变，正常基因 DNA 链 CTT/GAA 的 T/A，因突变发生碱基替换，CTT/GAA 颠换为 CAT/GTA，则正常编码谷氨酸的密码子 GAA 变成了缬氨酸的密码子 GUA，因此该基因表达的遗传信息使正常血红蛋白的 β 链第六位氨基酸被缬氨酸所取代，变成异常血红蛋白 HbS。

同样，如果正常基因 DNA 链中的 CTT/GAA 发生转换，CTT/GAA 中的 C/G 突变成 T/A，密码子就改变为 AAA，是为赖氨酸的密码子，合成的 β 链第六位氨基酸就是赖氨酸，即就是异常血红蛋白 HbC。如图 8—13 所示。

疾病类型	C 贫血症		正常		镰刀型贫血症
	↑		↑		↑
临床症状	轻度贫血		正常表型		镰刀型贫血
	↑		↑		↑
血红蛋白	异常血红蛋白 HbC		正常血红蛋白 HbA		异常血红蛋白 HbS
	↑		↑		↑
氨基酸	赖氨酸		谷氨酸		缬氨酸
	↑		↑		↑
mRNA	AAA		GAA		GUA
基因突变	TTT	转换	CTT	颠换	CAT
	AAA	←	GAA	→	GTA

图 8－13 HbA、HBS、HbC 分子水平的差异

根据研究，异常血红蛋白基因杂合子一般不表现症状，而致病基因纯合子则症状严重。

2. 地中海贫血症

地中海贫血症是由于珠蛋白基因缺失或突变导致某种珠蛋白链合成障碍，造成 α 链和 β 链合成失去平衡，而出现溶血性贫血。由于这种遗传性病首先在地中海地区发现，所以称为地中海贫血症，也称为珠蛋白生成障碍性贫血。根据缺失基因所编码的珠蛋白链的不同，可以分为 α 地中海贫血（简称 α 地贫）和 β 地中海贫血（β 地贫）两大类。

（1）α 地中海贫血　α 地中海贫血（α-thalassemia）是由于 α 珠蛋白基因缺失或突变使 α 珠蛋白链合成受到抑制而引起的溶血性贫血。该病在我国西南和华南地区多见。人体第 16 条染色体上有两个相互连锁 α 基因，如果一条 16 号染色体上的两个 α 珠蛋白基因都发生了基因突变或缺失而丧失功能，这种单倍性的贫血症可称 α 地贫 1；如果一条第 16 号染色体上的 2 个 α 基因中只有一个发生了突变或缺失而丧失功能，则这种单倍型称为 α 地贫 2。由于杂合子也有一定的临床表现，故本症属于常染色体显性遗传病。因为患者丧失功能的 α 基因的数目的不同，本症有四种类型，如图 8－14 所示。

（2）β 地中海贫血　β 地中海地贫血症（β-thalassemia）的主要特征是 β 珠蛋白链合成受到抑制，是由于 β 珠蛋白基因突变或缺失而无正常功能，导致出现溶血性贫血。β 地贫为常染色体隐性遗传病，纯合子表现重型 β 珠蛋白生成障碍，贫血等症状严重，呈现所谓“地中海面容”（大头、颧骨突出、塌鼻梁、眼距过宽、面容浮肿等），这是由于 α 珠蛋白链过剩形成 α 链包涵体，引起溶血性贫血，靠输血维持生命。而杂合子表现仅为轻度的 β 珠蛋白生成障碍性贫血症状，甚至有的还无明显症状。

思 考 题

1. 名词解释

基因/基因突变　　分子病/遗传酶病　　体细胞突变/生殖细胞突变

2. 基因突变有哪些类型？各有什么特点？

3. 苯丙酮尿症、半乳糖血症的发病机理怎样？

4. 异常血红蛋白病与地中海贫血症有什么区别？

（方华舟）

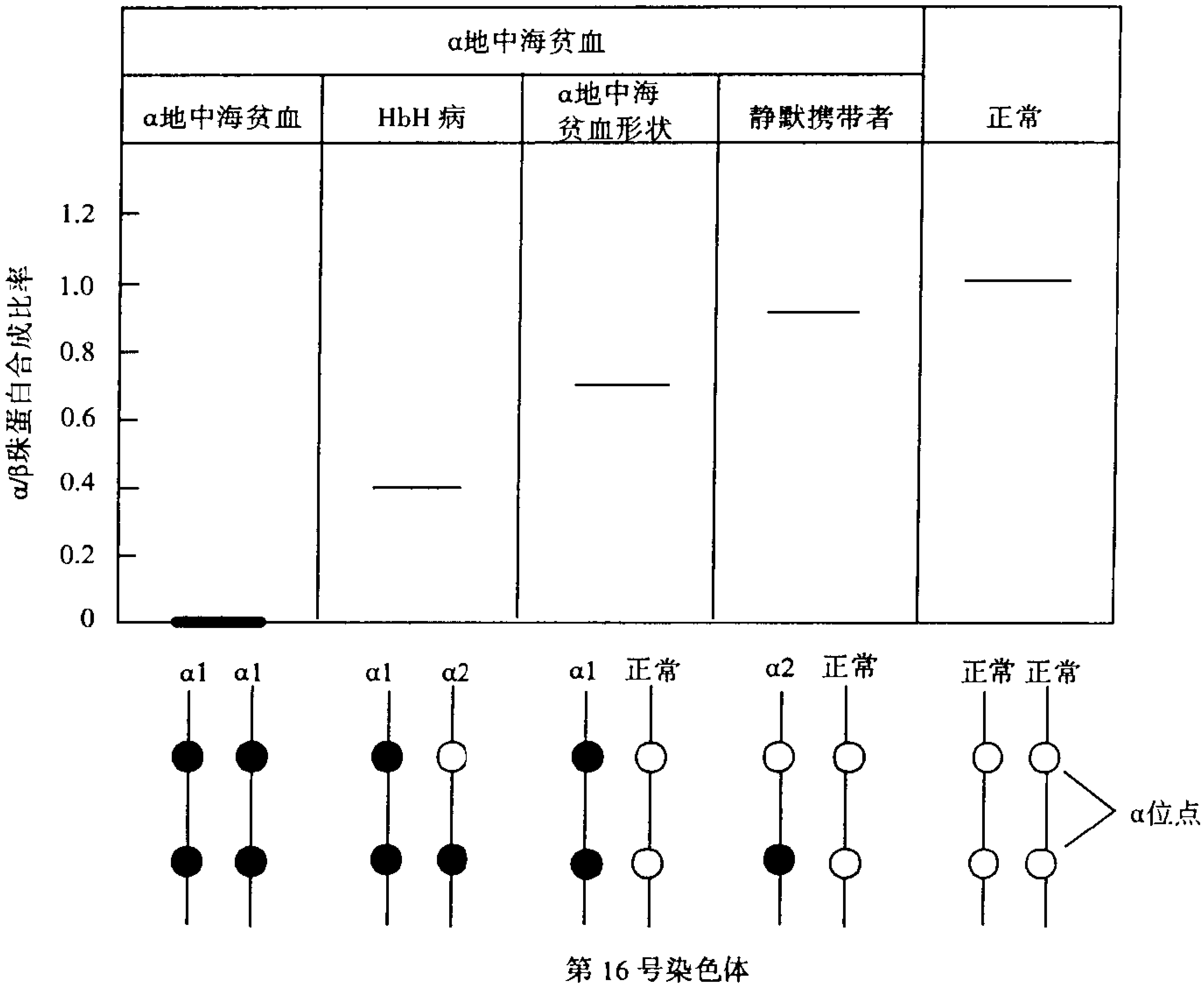


图 8－14　不同临床类型 α 地中海贫血的基因型与 α/β 珠蛋白合成比率

第九章

染色体病

知识要点

1. 染色体畸变的诱因和数目、结构畸变的类型及染色体结构畸变的描述。
2. 染色体畸变所引起的三体综合征遗传机制、临床表现及诊断和治疗措施。
3. 染色体畸变携带者给生育带来的各种遗传效应和不同临床表现。

染色体是遗传物质的载体，人类体细胞中有46条染色体，包括22对常染色体和2条性染色体，各条染色体上的基因排列有序，并且各基因间毗邻关系也是恒定的。如果染色体的数目或结构异常，即使是微小的异常，都将导致许多基因的增加或缺失，继而影响机体多方面的功能，表现出不同的病理表型。在不同因素作用下产生的染色体数目及结构异常称为染色体畸变(chromosomeaberration)，大多数染色体畸变可给机体带来严重影响，形成多发畸形、智力低下、生长发育迟缓及多系统的功能障碍，故称之为染色体畸变综合征(chromosomalaberrationsyndrome)或染色体病(chromosomedisorder)。严重的染色体畸变将导致胎儿死产或流产。少数个体所携带的染色体畸变可不产生异常，他(她)们为表型正常的染色体畸变携带者，但他(她)们所携带的畸变染色体可造成子代流产、死产、新生儿死亡和先天性畸形。有的染色体畸变患者的双亲无染色体异常，这是由于亲代配子形成过程中染色体畸变所致。目前已发现的人类染色体畸变类型有1 000余种，已确定或已描述过的染色体畸变综合征有100余种。

第一节　人体染色体畸变

一、染色体畸变的诱因

正常情况下，人体细胞内的染色体保持着结构和功能的稳定性，虽然有时也可见到少数畸变，但为数极少，一般在1%以下。这些畸变的诱因可能是微量射线的照射或某些化学物质的作用，这些诱因是非人为的。现已知许多物理因素、化学因素和生物因素均可引起染色体畸变，不言而喻，这些因素同样会引起DNA损伤和基因突变。

（一）物理因素

能够诱发染色体畸变的物理因素主要是射线。射线有两个来源：一是宇宙射线和含放射线的岩石；二是来自人类的活动。前者剂量微小，对人体影响不大；后者是工业生产、科学研究及医疗等过程造成的放射性污染，这种人为的放射性污染，如果超过一定的剂量，则可造成显著的细胞遗传学效应。射线对机体的影响有急性和慢性之分，一次大剂量的照射可产生放射病，多为放射事故所致；长期小剂量的积累，如接受放射治疗和职业性接触，可引起体细胞或（和）生殖细胞的染色体畸变，包括缺失、断裂、易位等类型。染色体畸变率随射线剂量的增高而增高。

（二）化学因素

伴随着科技的进步和工业的发展，大量人工合成的化学物质从不同途径作用于人体，其中不少可对人体产生不利影响，甚至可引起染色体畸变。现举例如下。

（1）药物主要是抗癌药物，如环磷酰胺、氮芥、甲氨蝶呤、阿糖胞苷等已证实可引起染色体畸变；抗癫痫药苯妥英钠、苯巴比妥、乙内酰脲等也可引起妇女和儿童外周血淋巴细胞染色体畸变率增加。

（2）农药主要是有机磷类农药，如敌敌畏、敌百虫、1059 等。此类农药急性中毒的病人 1 个月内呈现染色体畸变率显著增高。此外，某些除草剂也可引起染色体畸变。

（3）工业毒物职业性接触的工人长期接触有害物，如苯、甲苯、砷、氯丁二烯、氯乙烯等，可致染色体畸变增加。工业毒物污染大气、水源等也可引起居民染色体畸变率增高。

（4）食品添加剂研究证实，环已基糖精、食品防腐剂硝基呋喃基糖酰胺 AF-2 均有诱发染色体畸变的作用。

（三）生物因素

众所周知，霉菌产生毒素，具有致癌作用；但同时霉菌毒素也可引起染色体畸变。例如，黄曲霉毒素常含于霉花生和霉玉米中，通过食用这些农产品，霉菌毒素进人人体，对机体造成损害。另外，具有致癌作用的病毒可引起宿主细胞染色体畸变，这些病毒包括 SV40 病毒、Rous 肉瘤病毒、水痘病毒、风疹病毒、带状疱疹病毒、仙台病毒等。另外，肝炎病毒、麻疹病毒及腮腺炎病毒也有诱发染色体畸变的作用。

（四）机体内在因素

母亲的生育年龄与 21 三体综合征患儿的出生率有关，其他三体型综合征也有类似情况。一般认为母亲生育越晚，生殖细胞在体内停留的时间越长，受到不利因素影响的机会也就越多，在减数分裂过程中，容易产生染色体不分离而致染色体数目畸变。另外，染色体畸变的发生与受精卵形成后的宫内环境也有关。

二、染色体数目畸变

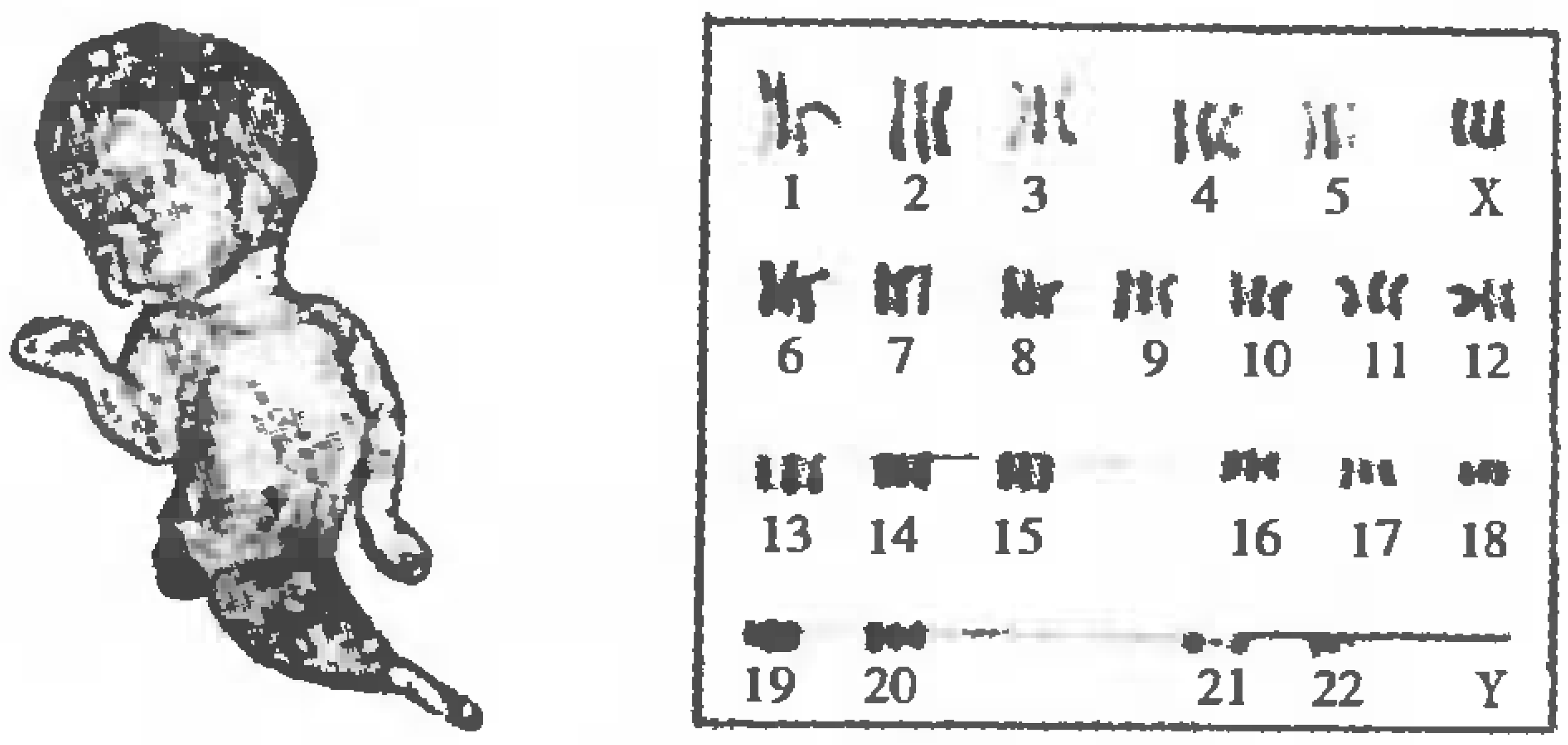
染色体数目畸变（chromosomalnumericalaberration）是指人类（以下均指人类）46 条

染色体固有数目的增加或减少，包括整个染色体组增减，产生整倍性变异，形成整倍体；或者是个别染色体的增减，产生非整倍性变异，形成非整倍体。

（一）整倍体

具有染色体组完整倍数的细胞或个体称整倍体（euploid）。正常人体细胞中含有两个染色体组，为二倍体（diploid）。在染色体畸变的情况下，含有 3 个或 3 个以上染色体组的细胞或个体称多倍体（polyploid）。这种存在状态称多倍性（polyploidy），按多倍体的染色体组数，可分为三倍体（triploid）、四倍体（tetraploid）等。

人类多倍体较为罕见，多在胚胎期死亡（图 9－1）。全身三倍体是致死的，能活到出生的三倍体极为罕见，存活的都是二倍体/三倍体的嵌合体。在流产胎儿中，三倍体是较常见的类型，一般认为，三倍体胎儿易于流产的原因是，在胚胎发育过程中，细胞有丝分裂时能形成二极纺锤体，因而造成染色体在细胞分裂中期、后期时的分布和分配紊乱，导致子细胞中染色体数目异常，从而干扰胚胎的正常发育而自发流产。二倍体形成的机制一般认为有两种，一是双雄受精（diandry），即两个精子和一个卵子结合，结果可形成 69，XXX、69，XXY 和 69，XYY 三种类型的受精卵；二是双雌受精（digy—ny），即在卵子发生的减数分裂Ⅰ，由于某种原因，次级卵母细胞分裂形成的第二极体仍留在卵内，这样的卵与一个正常精子受精后，即可形成 69，XXX 或 69，XXY 的受精卵，在 3 套完整的染色体中，有两套来自母亲。



A　　　　B

图 9—1　三倍体

A 死胎　　B 核型

全身四倍性更为罕见，但在肿瘤组织细胞、培养细胞及机体的某些器官组织如肝、子宫内膜等则可见到。其形成机制一是核内复制（endoreduplication，图 9—2），二是核内分裂（endomitosis）。核内复制是指一次细胞分裂，染色体复制两次。这样呈现出的细胞分裂相，染色体两两平行排列在一起，一次细胞分裂完成后形成的两个子细胞均为四倍体细胞。核内分裂是指在细胞周期中染色体正常复制一次，在分裂期核膜不消失，无纺锤体形成，也无胞质分裂，也就是说，只有细胞核内的染色体复制，而无细胞分裂，复制的染色体在核内分裂，形成四倍体细胞。



图 9—2 核内复制

(二)非整倍体

非整倍体(aneuploid)也称异倍体(heteroploid),是指细胞或个体的染色体组成不是染色体组的完整倍数。非整倍体的染色体数表现为在整倍体染色体数的基础上少数染色体条数的增减,如,染色体数为 45、47、67、94 等时均为非整倍体。但更常见的是在二倍体基础上的少数染色体增减所形成的非整倍体,包括亚二倍体和超二倍体。

1. 亚二倍体(hypodiploid)

比二倍体染色体数(2n)少 1 条或几条的细胞或机体称亚二倍体。二倍体细胞缺一条染色体将形成该号染色体的单体性(monosomy),这样的个体基因组严重失衡(即使是最小的第 21 号或第 22 号染色体的单体性),机体难以存活;缺少两条染色体更是不可能存活的。人类染色体单体性的惟一例证是 Turner 综合征,核型为 45,X 或 45,XO。在胚胎期,大多数核型为 45,X 的胎儿(78%)流产,极少数出生并存活,但因缺少一条 x 染色体而致性腺发育不良、缺乏副性征等。

2. 超二倍体(hyperdiploid)

比二倍体染色体数(2n)增加 1 条或几条的细胞或机体称超二倍体,包括三体、双二体、多体等。三体(trisomic)是指比二倍体增加 1 条染色体的细胞或个体。这样将形成该号染色体的三体性(trisomy),这是人类最常见的染色体数目畸变的类型,除 17 号染色体尚未有三体的病例报道外,其余的染色体均存在三体,并且有些病例可存活至成年,这表明人类增加一条染色体的危害性显然比少一条要小。不过,染色体的增加,特别是较大的常染色体的增加,也将造成基因组的失衡,破坏或干扰胚胎的正常发育,故大部分常染色体三体的胚胎死于流产(图 9—3)。性染色体二体比常染色体三体有较大的“耐受性”,47,XXX 的女性,生殖器官异常不明显,可有生育能力;47,XXY 或 47,XYY 的男性,额外的 X 染色体或 Y 染色体对机体影响较大,可影响睾丸的发育,并引起副性征、性格等的改变。在超二倍体,如果某号染色体增加两条以及两条以上,将形成该号染色体的多体性(polysomy),这样的超二倍体称多体(polysomic)。目前常染色体未见多体的报道,性染

色体多体有 48,XXXX(四体)、49,XXXXX(五体)、48,XYYY(四体)等。如果在二倍体染色体组成的基础上增加了两条非同源染色体,这样的超二倍体称为双三体(ditrisomic)。另外,如果二倍体中同时存在个别染色体的增加,其他染色体相应减少,染色体总数(46条)仍保持不变,这样的二倍体称为假二倍体(pseudo diploid)。

3. 形成机制

非整倍体的产生多数是在细胞分裂时染色体不分离或染色质丢失引起的。

(1)染色体不分离:在细胞分裂的中期和后期,如果某一对同源 染色体或两条姐妹染色单体未分别向两极移动,却同时进入一个子细胞,这样形成的两个子细胞,一个是超二倍体,另一个是亚二倍体。这一过程称为染色体不分离(chromosome nondisjunction)。导致非整倍体形成的染色体不分离发生于配子形成的减数分裂过程中,称为减数分裂不分离(meiotic nondi sjunction)。



图 9—3 常染色体三体的胚胎

在减数分裂后期Ⅰ发生染色体不分离,将产生 n+1 型和 n－1 型两种类型配干,且各占一半。异常配子与正常配子结合将分别形成超二倍体(2n+1)和亚二倍体(2n－1)(图 9－4A)。减数分裂后期Ⅱ染色体不分离,将形成 3 种不同类型的配子,正常配子占一半,n+1 型和 n－1 型各占1/4。3 种类型的配子与正常配子结合后,一半为正常二倍体,超二倍体和亚二倍体各占 1/4(图 9—4B)。相对而言,前一种不分离发生的机率较多,又由于亚二倍体胎儿多不能存活,故生出的患儿多为三体(超二倍体)。这种三体患儿的产生是减数分裂染色体不分离造成的,而非父母核型异常所致,故称为初级不分离(primary nondisjunction)。如果双亲之一为三体患者,如母亲为 47,XX,+21,则其初级卵母细胞中有 3 条 21 号染色体,因此减数分裂过程中,势必形成一种配子细胞中有 1 条 21 号染色体,而另一种配子中有 2 条 21 号染色体(不分离),这种由于亲代染色体数目异常导致的减数分裂过程中染色体不分离称为次级不分离(secondary-non disjunction)。上述次级不分离形成的配子与正常精子受精则形成 21 三体(47,XX,+21 或 47,XY,+21)。理论上 21 三体的父亲或母亲均可生育 21 三体的后代,但临床上尚无男性 21 三体患者生育 21 二体子女的报道。

(2)染色体丢失(chromosomeloss):是指细胞有丝分裂后期,某一染色单体向某一极移动时,由于某种原因,行动迟缓,未能与其他染色单体一同进入子细胞,滞留在细胞质中,随后被分解而丢失。这种现象称后期迟滞(anaphaselag)。由此形成的两个子细胞,一个是正常的二倍体(2n),另一个是丢失一条染色体的亚二倍体(2n－1),这是嵌合体形成的机制之一(图 9—5)。

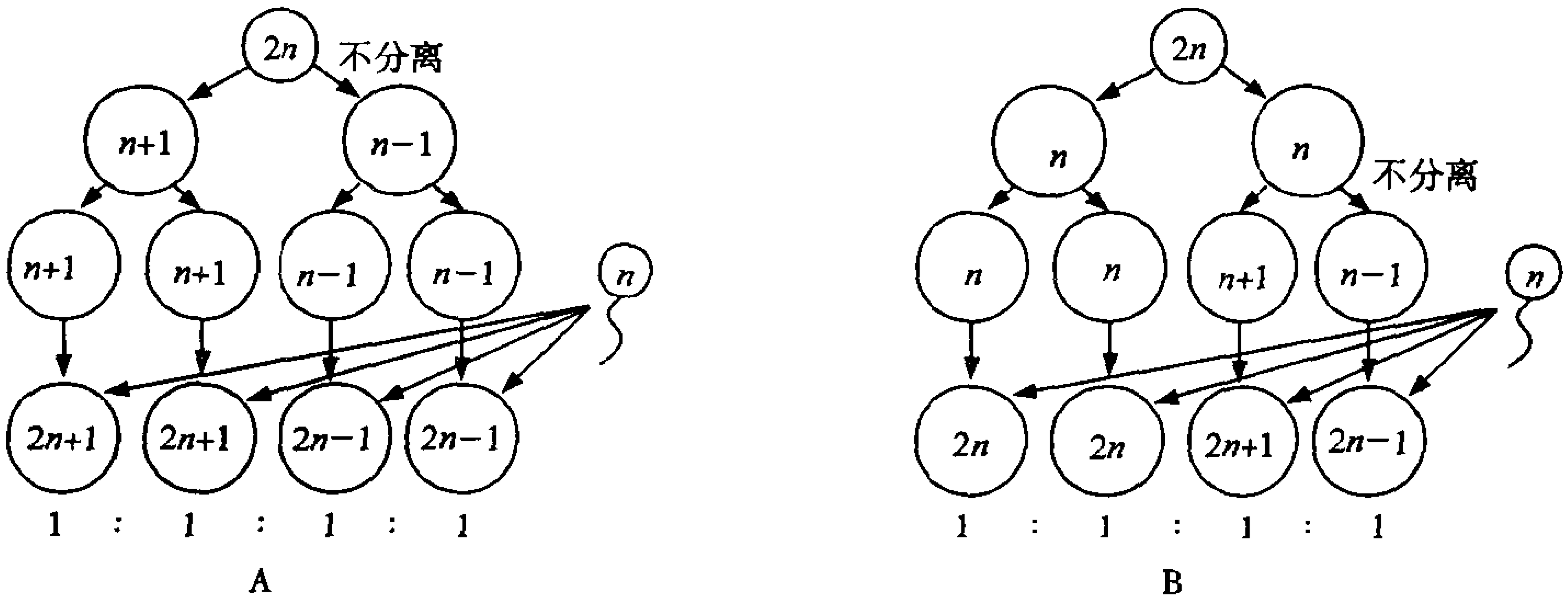


图 9－4 减数分裂中染色体不分离与非整体倍体的形成

A：后期Ⅰ染色体不分离形成的配子与正常配子受精；

B：后期Ⅱ染色体不分离形成的配子与正常配子受精

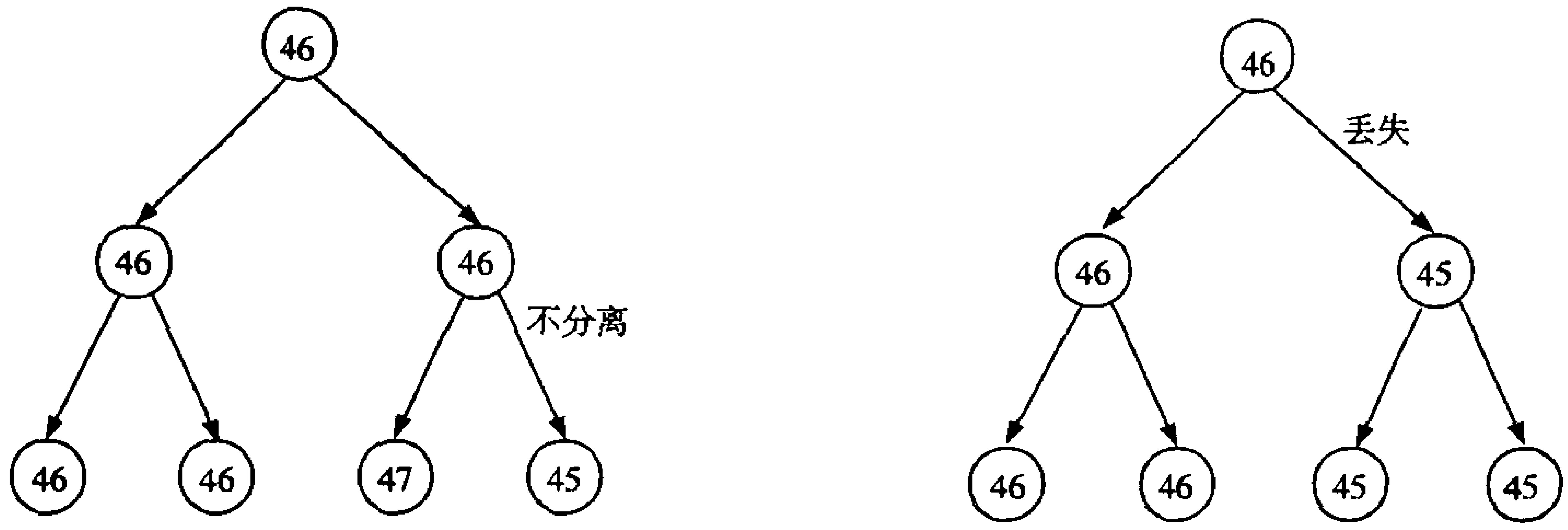


图 9－5 嵌合体的形成

A：第二次卵裂染色体不分离；B：卵裂过程中染色体丢失

（三）嵌合体

嵌合体（mosaic）是指具有两种或两种以上染色体组成的细胞系的个体。如 46，XY/47，XXY、45，X/46，XX/47，XXX 等。前面讲到的整倍体和非整倍体既可以是指细胞，也可是指整个机体。而嵌合体只是对整个机体而言，不可能存在嵌合体的细胞；构成嵌合体的细胞可能包含整倍体和非整倍体，也可能均为不同类型的非整倍体，还可能是含有不同结构畸变的同一整倍体（2n）。嵌合体的临床表现多较轻或非典型。嵌合体的形成机制也是染色体不分离和染色体丢失。这里的染色体不分离是指受精卵形成后的卵裂过程中的有丝分裂不分离（mitoticnon—disjunction），由此产生的嵌合体中各种细胞系的类型及比例取决于发生染色体不分离时期的早晚。如果发生于受精卵（2n＝46）形成后的第 1 次卵裂中，将形成超二倍体（47）和亚二倍体（45）两个细胞系构成的嵌合体，两系各占 50%。如果发生在第 2 次卵裂中，将形成正常二倍体（46）、超二倍体（47）、亚二倍体（45）三个细胞系（46/47/45）构成的嵌合体，前者占 50%，后二者各占 25%（图 9－6）。这种不分离发生的越晚，正常二倍体细胞系所占比例就越大，异常细胞系的比例就越少，临床表现也就相对较轻。如果染色体不分离发生在第 3 次卵裂时，二倍体细胞将占 75%，而超二倍体

(47)和亚二倍体(45)只各占 12.5%。

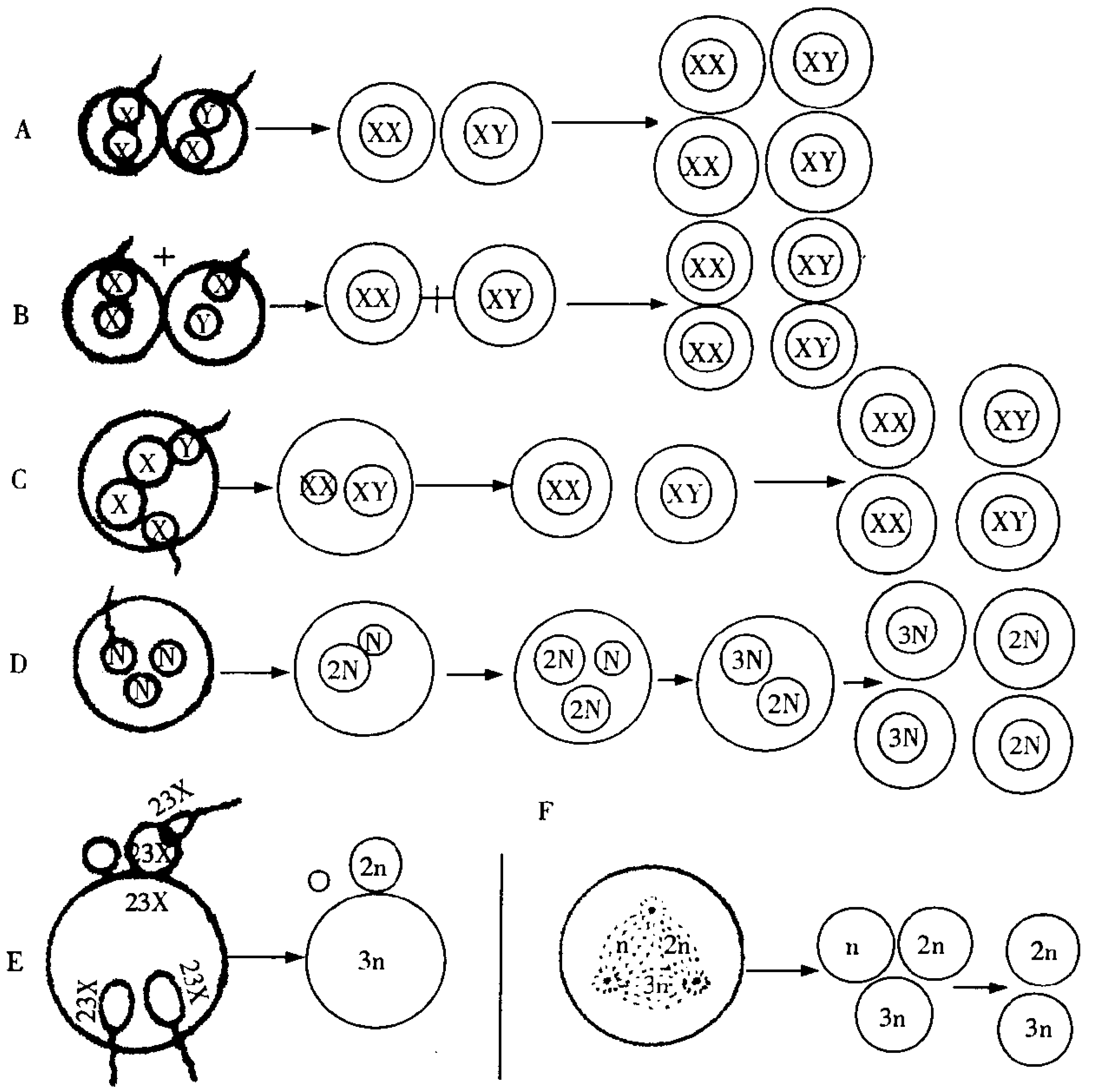


图 9—6 异源嵌合体形成的可能途径

由于亚倍体(45)的细胞缺少一条染色体,特别是缺少一条常染色体时,细胞的生命力明显降低,往往被淘汰而不能形成细胞系,所以,47/46 嵌合型常见,而 46/47/45 三系同在的情况不多见。不过,在性染色体的嵌合体中,45,X/46,XX/47,XXX/46,XY/47,XXY 的核型则可见到。

前面讲到的细胞在有丝分裂过程中由于后期迟滞致染色体丢失,从而形成了二倍体细胞和亚二倍体细胞,实际上就是嵌合体形成的又一种方式。46,XY/45,X 和 46,XX/45,X 很可能就是由于染色体丢失形成的。

三、染色体结构异常

许多物理、化学、生物因子可以引起染色体断裂(breakage),这些因子称为致断因子(clastogenic factor)。断裂是各种染色体结构异常的基础。如果断裂后未能在原位重接,将导致染色体重排,引起各种类型的染色体结构异常。根据断裂发生时染色体是否已复制,将染色体结构异常分为两大类型,即染色体型和染色单体型。如断裂发生于 G_1 期,即染色体尚未复制,断裂通过 S 期的复制而影响到两条单体,将导致染色体结构异常;如

果断裂发生在 G_2 期，此时染色体已完成复制，由两条单体组成，断裂通常只涉及其中一条单体，将导致染色单体型结构异常。

（一）染色体结构异常的主要类型

1. 缺失

缺失（deletion 用 del 表示）是指染色体臂的部分丢失。一条染色体的臂断裂后，未发生重接，形成一条末端缺失（terminal deletion）的染色体和一个无着丝粒的断片（图 9—7A）。无着丝粒断片不能与纺锤丝相连，一次细胞分裂后即丢失。一条染色体的同一臂发生二次断裂后，中间断片丢失，近侧断端与远侧断端重接形成中间缺失（intersititial deletion）。但显微镜下像是末端缺失。

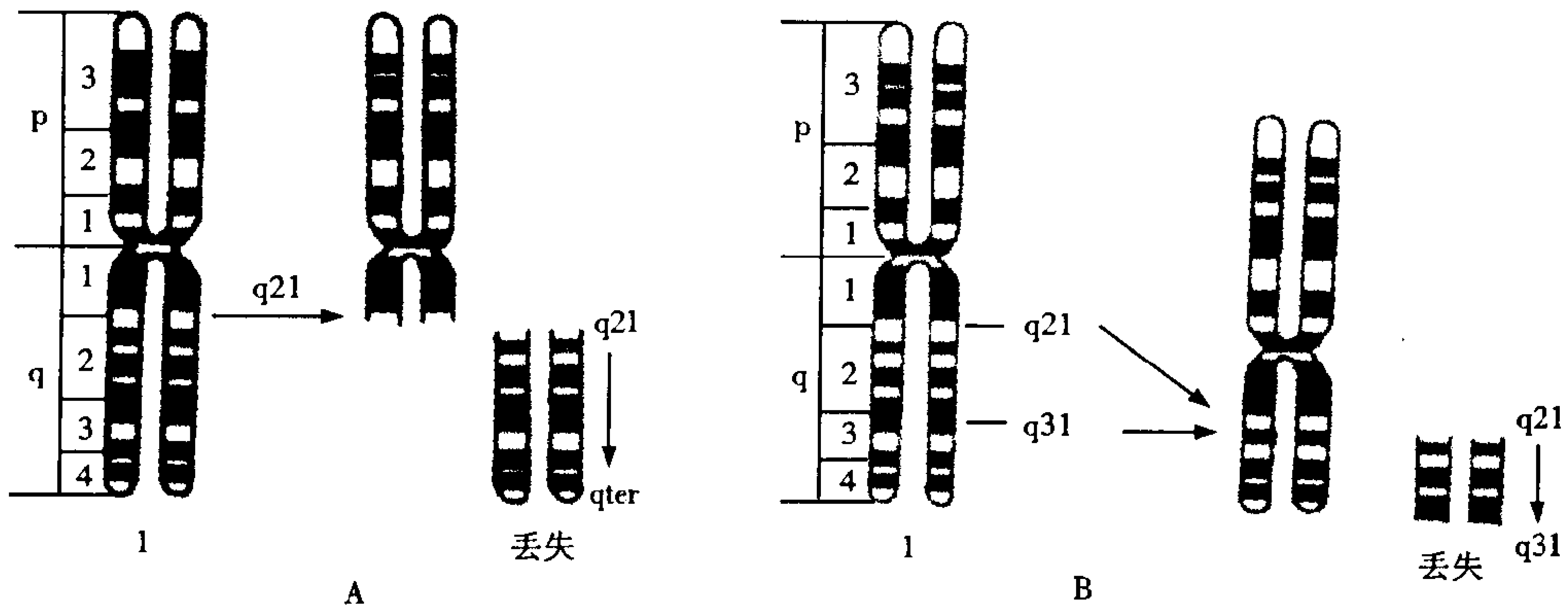


图 9—7　染色体的缺失

A：末端缺失；B 中间缺失

2. 倒位

一条染色体同时出现二次断裂，中间断片旋转 180°后重新接合，导致基因排列顺序颠倒，称为倒位（inversion 用 inv 表示）。中间断片不含着丝粒的倒位称臂内倒位（paracentric inversion），中间断片含着丝粒的倒位称臂间倒位（pericentric inversion）。

3. 易位

易位（translocation 用 t 表示）是指染色体片段位置的改变。易位发生在一条染色体内的称染色体内易位（intrachromosomal translocation），易位发生在两条同源染色体之间的称染色体间易位（interchromosomal translocation），包括转位和相互易位。两条及两条以上染色体间相互交换片断称为复杂易位（complex translocation）。

（1）转位：指断裂发生在两条染色体上，但仅有其中的一条染色体片段转移（transposition 用 tra 表示）连接到另一条染色体上，另一条染色体上的片段丢失，这种易位也称单方易位。单方易位的另一种方式是，两条染色体发生三次断裂，发生两次断裂的染色体的中间断片插入到另一条染色体的断裂点中并重接，原染色体中间断片两侧的断端重新连接。这种易位方式也称为插入易位（insertional transloeation 用 ins 表示）。插入的断片可以是正位的，称正向插入；也可以是断片倒转 180°后插入，称反向插入。这种插入易位

如果发生在两条同源染色体之间，则导致一条染色体缺失，另一条染色体相应节段重复。

(2)相互易位：两条染色体各发生一次断裂后，相互交换无着丝粒断片重新连接，形成两条衍生染色体，这称为相互易位(reciprocal translocation 用 rec 表示)。这是最常见的染色体结构畸变类型，在各号染色体间均可发生，新生儿的发生频率为 1%～2%。相互易位通常仅有断片位置的改变，而未见的染色体片段的增减，故也称平衡易位(balanced translocation)。如果相互易位的断裂点均在两条染色体的近着丝粒处，将导致两条染色体整个臂的交换并重接，这是相互易位的一种特殊形式，称整臂易位。作为整臂易位的一种特殊形式，发生于近端着丝粒染色体之间的相互易位称为罗伯逊易位(Robertsonian translocation 用 rob 表示)。两条近端着丝粒染色体(G/G、D/D、D/G)在着丝粒处或其附近断裂后，二者的长臂相互连接形成一条大的衍生染色体，几乎含有两条染色体全部的遗传物质；二者的短臂也可连接成一条小染色体，由于缺乏着丝粒，常常丢失，又由于其上所含基因也少，故对表型无明显影响。

两条同源染色体同一臂(同为长臂或同为短臂)不同位点断裂时，两条染色体可交换断片重接，这种相互易位将导致一条同源染色体某一片段缺失，而另一条染色体相应多出一片段称为重复(duplication 用 dup 表示)。

4. 环状染色体

一条染色体的两臂各发生一次断裂时，含有着丝粒节段的两个断端相互连接，形成环状染色体(ringchromosome 用 r 表示)。两臂远端的断片通常在细胞分裂过程中丢失。环状染色体常由辐射损伤而诱发(图 9—7B)。

5. 等臂染色体

等臂染色体(isochromosome 用 i 表示)是指染色体的两臂形态结构相同，并带有同样的遗传信息。这一般是由着丝粒分裂异常造成的。正常细胞分裂中期，连接两姐妹染色单体的着丝粒纵裂，形成两条各具长臂、短臂的子染色体。

如果着丝粒横裂，两长臂和两短臂均构成等臂染色体，它们分别带有亲代染色体同一臂的两份遗传信息(图 9—7C)。带有等臂染色体的配子与正常配子受精后，将导致受精卵中某号染色体的某一臂(短臂或长臂)为三体性，而另一臂(长臂或短臂)为单体性。

6. 双着丝粒染色体

两条染色体各发生一次断裂后，具有着丝粒的两条染色体的主体部分在断端处相接，即形成一条双着丝粒染色体(dicentric chromosome 用 dic 表示)。两条染色体的无着丝粒片段也可以连接成一个无着丝粒片段，但通常在细胞分裂时丢失。双着丝粒染色体常由于电离辐射而诱发。

(二)染色体结构畸变的描述

对染色体结构畸变的描述，《人类细胞遗传学命名的国际体制》规定了命名符号和缩写术语体系，并制定了简式和详式两种描述方法。简式的要求是：依次写明染色体总数，性染色体组成，然后用一个字母或三联字母符号说明重排染色体类型，其后，在括号内写明有关的染色体号数，接着在另一括弧内注明区、带号以表示断裂点。详式则是在简式基础上将最后括弧内断裂点的描述改为描述重排染色体带的组成。以下举例说明。

1. 末端缺失

(1)简式:46,XX,del(1)(q21);

(2)详式:46,XX,del(1)(p^{ter}→q21)。

表示 1 号染色体长臂 2 区 1 带处断裂造成了该处较远的末端缺失,异常染色体由完整的短臂和着丝粒与 1q21 带之间的长臂构成(图 9—8A)。

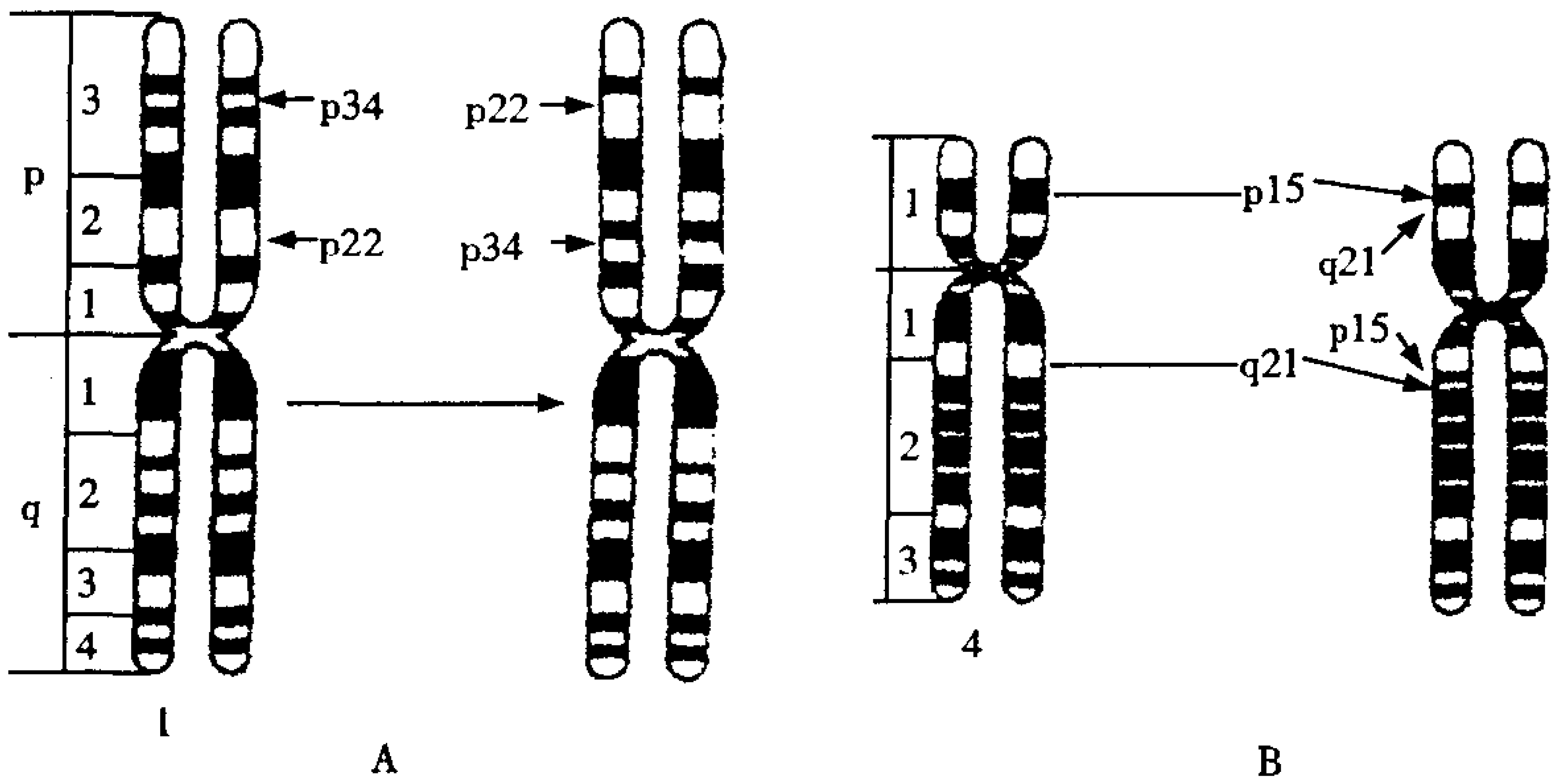


图 9—8 臂内倒位(A)与臂间倒位(B)

2. 中间缺失

(1)简式:46,XX,del(3)(q21q25);

(2)详式:46,XX,del(3)(p^{ter}→q21::q25→q^{ter})。

表示 3 号染色体长臂 3 区 1 带与 2 区 5 带处断裂,其间片断丢失,p21 和 q25 重新连接异常染色体(图 9—8B)。

3. 臂间倒位

(1)简式:46,XX,inv(1)(q22p34);

(2)详式:46,XX,inv(1)(p^{ter}→q22::p34→q22::p34→q^{ter})。

断裂和重接在 1 号染色体短臂的 2 区 2 带和长臂的 3 区 4 带之间,节段颠倒后与两断端重接(图 9—9)。

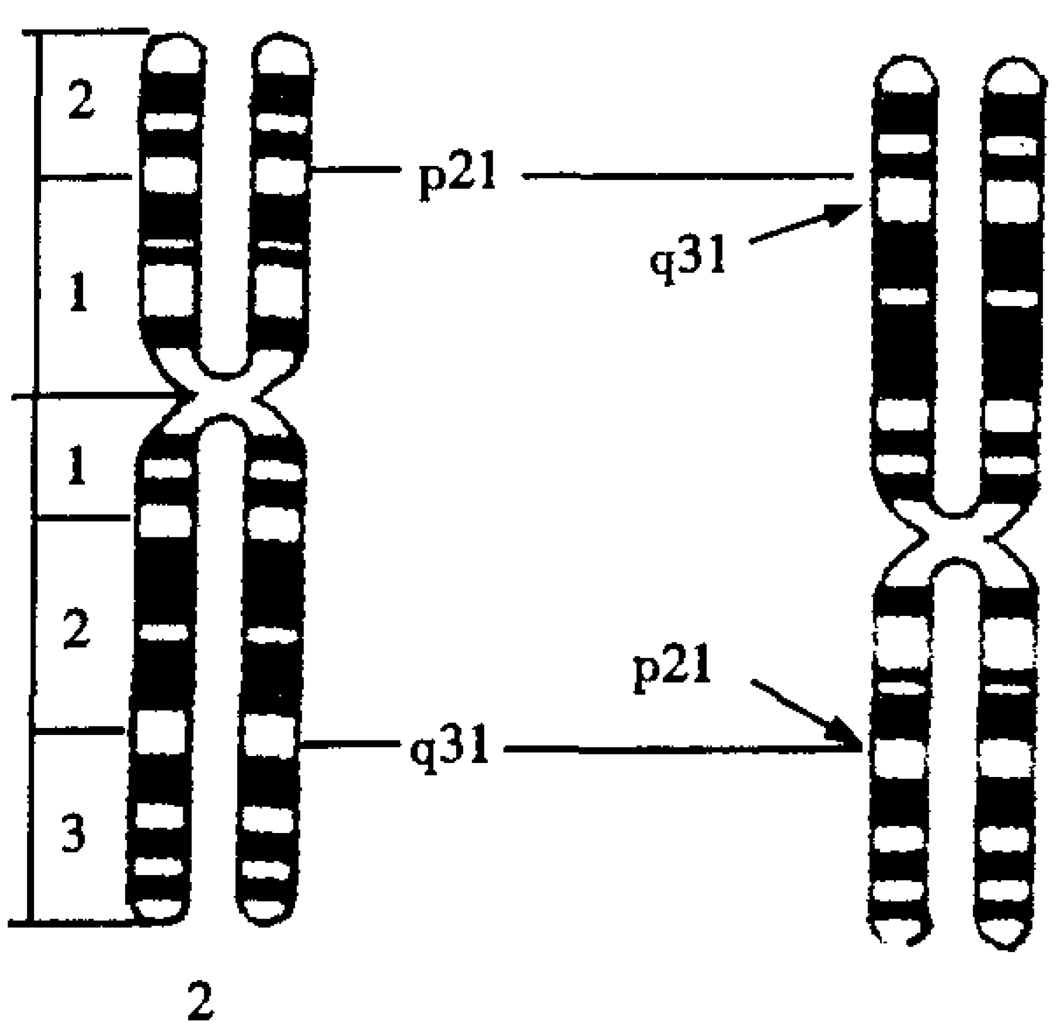


图 9—9 臂间倒位示意图

4. 环形染色体

(1)简式:46,XY,r(2)(p21q31)

(2)详式: 46,XY,r(2)(p21→q31)

断裂发生在2号染色体2p21带和2q31带,这些带在较远的部分丢失,断裂端重接形成环形染色体(图9—10)。

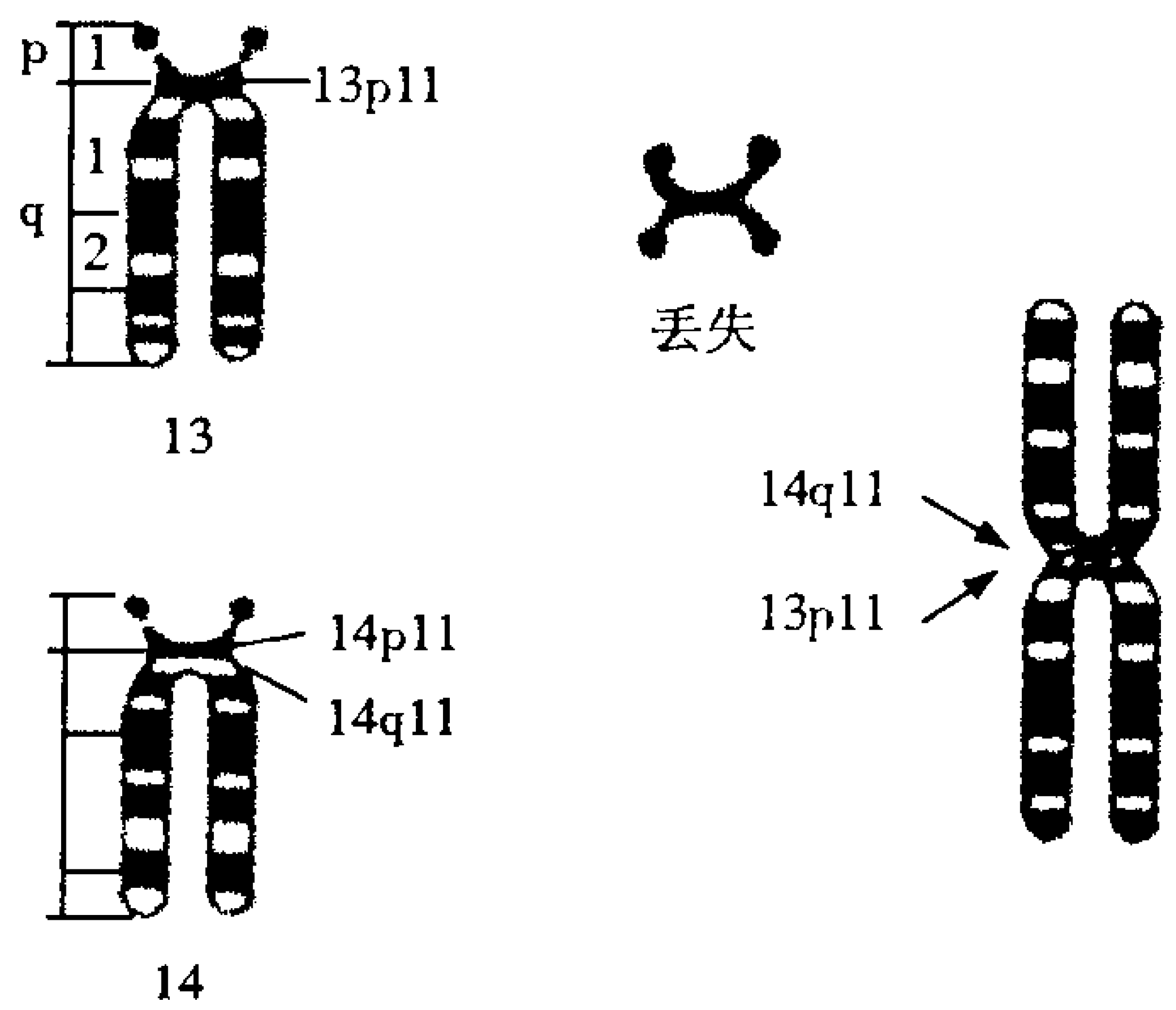


图 9—10 罗氏易位

5. 相互易位

(1)简式:46,XX,t(2;5)(p21;q31):

(2)详式:46,XX,t(2;5)(2p^{ter}→2q21::5q31→5q^{ter};5p^{ter}→5q31::2q21—2q^{ter})。

断裂和重接分别发生在2号染色体和5号染色体长臂的2p21和5q31,这些带与较远的节段在两条染色体之间进行了交换并重接(图9—11)。

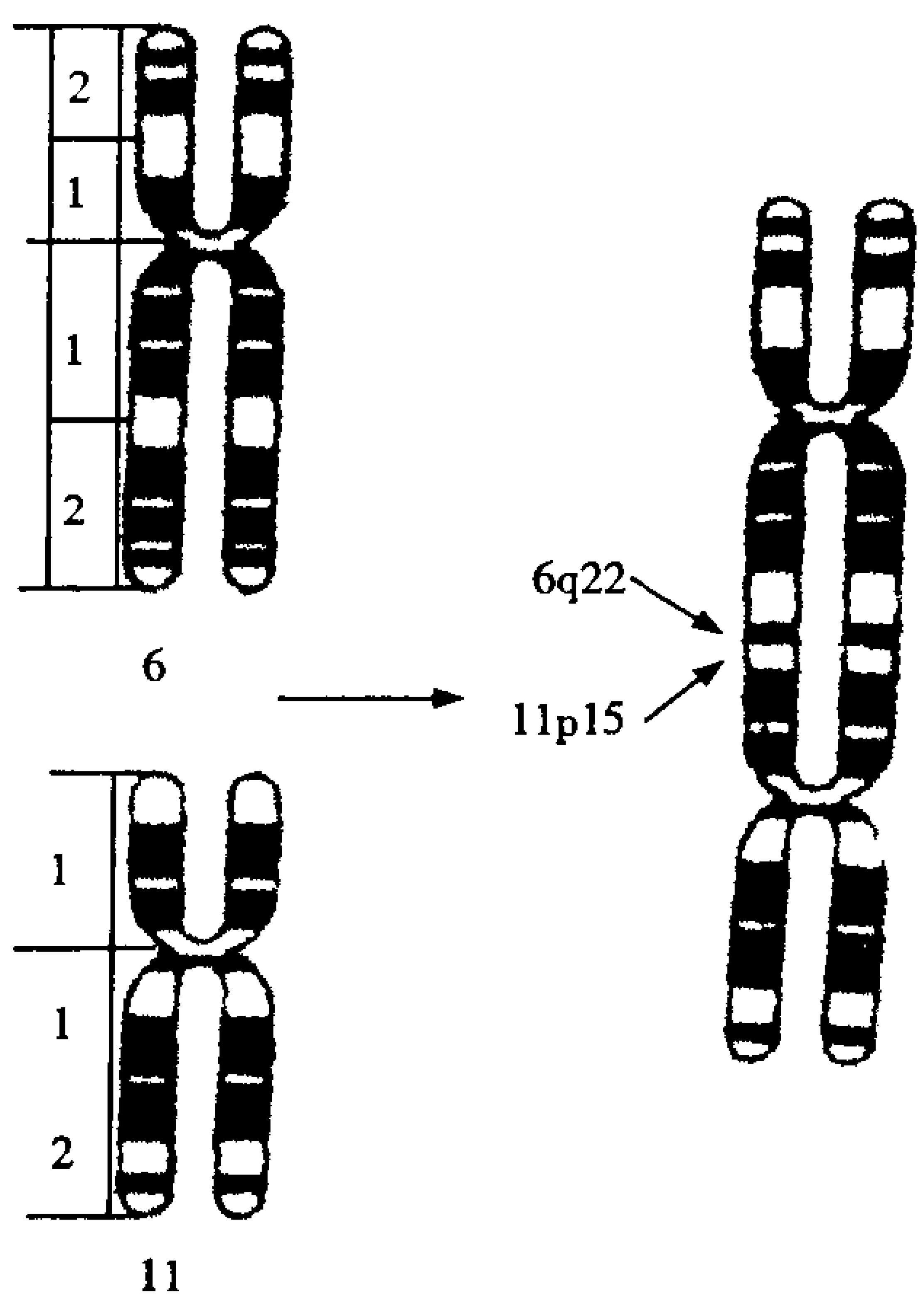


图 9—11 双着丝粒染色体

6. 等臂染色体

(1)简式:46,X,i(Xq 或 Xp);

(2)详式:46,X,i(q^{ter}→cen→p^{ter})。

女性两条 x 染色体中的一条在着丝粒处横裂,分别形成 Xp 和 Xq 两条等臂染色体(图 9—12)。

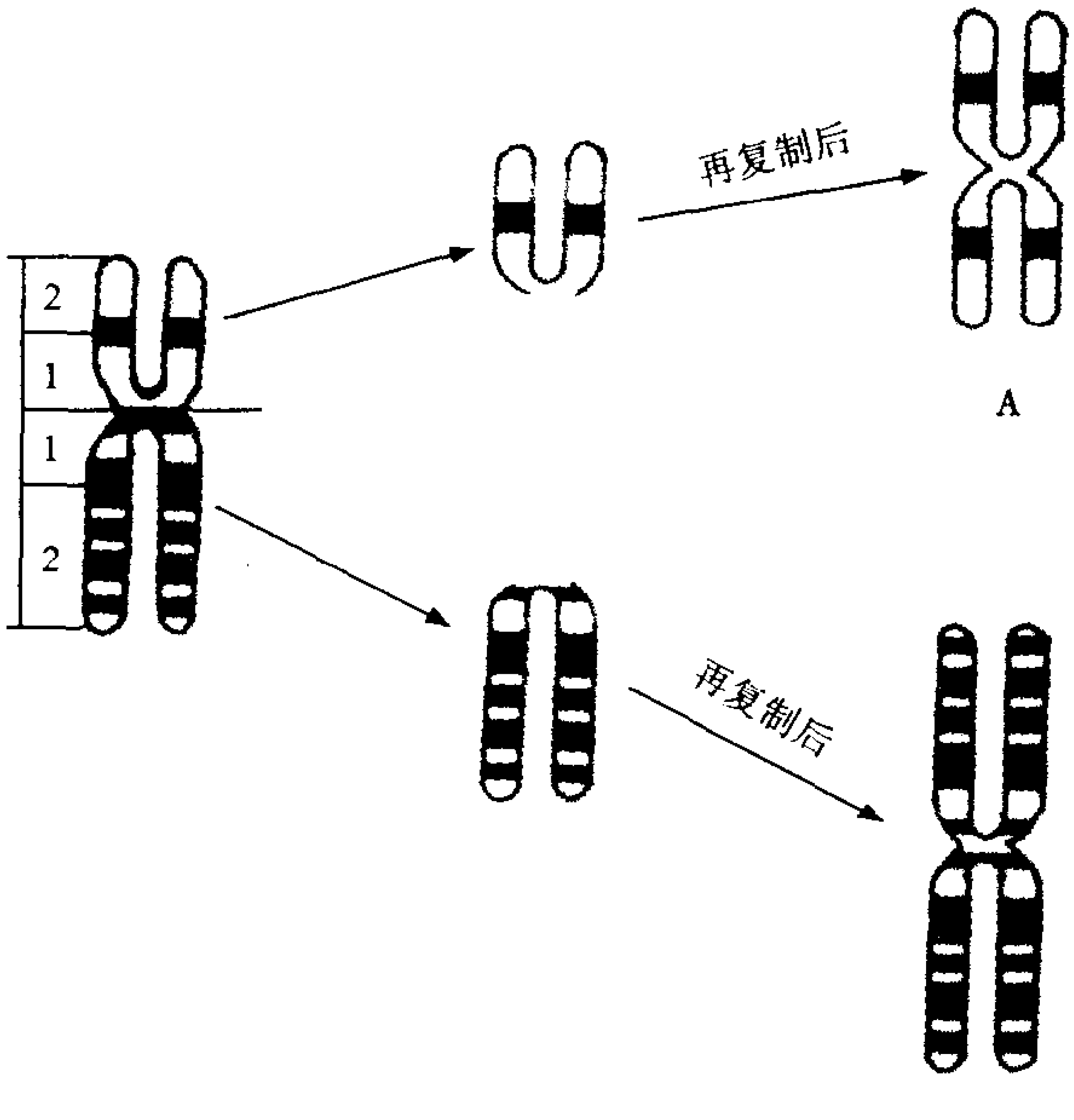


图 9—12 等臂染色体的形成

第二节 常染色体畸变所引起的疾病

染色体畸变所引起的疾病是一大类严重的遗传病,通常伴有发育畸形和智力低下,同时也是导致流产与不育的重要原因。一般估计染色体畸变见于 0.5%~0.7%的活产婴儿,7.5%的胎儿、自行流产儿中约有 1/2 有染色体异常。现今已知的染色体病超过 100 种,已报告的染色体数目和结构异常在 500 种以上。

一、21 三体综合征

先天愚型 21 三体综合征(trisomy2lsyndrome)又称唐氏综合征,是发现最早、最常见、最重要的染色体病。新生儿中本病的发病率为 0.125%~1.25%,占小儿染色体病的 70%~80%,男女之比为 3∶2。患者平均寿命为 16.2 岁,一半的患者 5 岁以前死亡,少数可存活且超过 40 岁。母亲生育年龄是影响发病率的重要因素,母亲大于 35 岁时,发病率明显增高,35 岁时为 1/600,40 岁时为 1/100,45 岁则超过 1/50(图 9—13)。

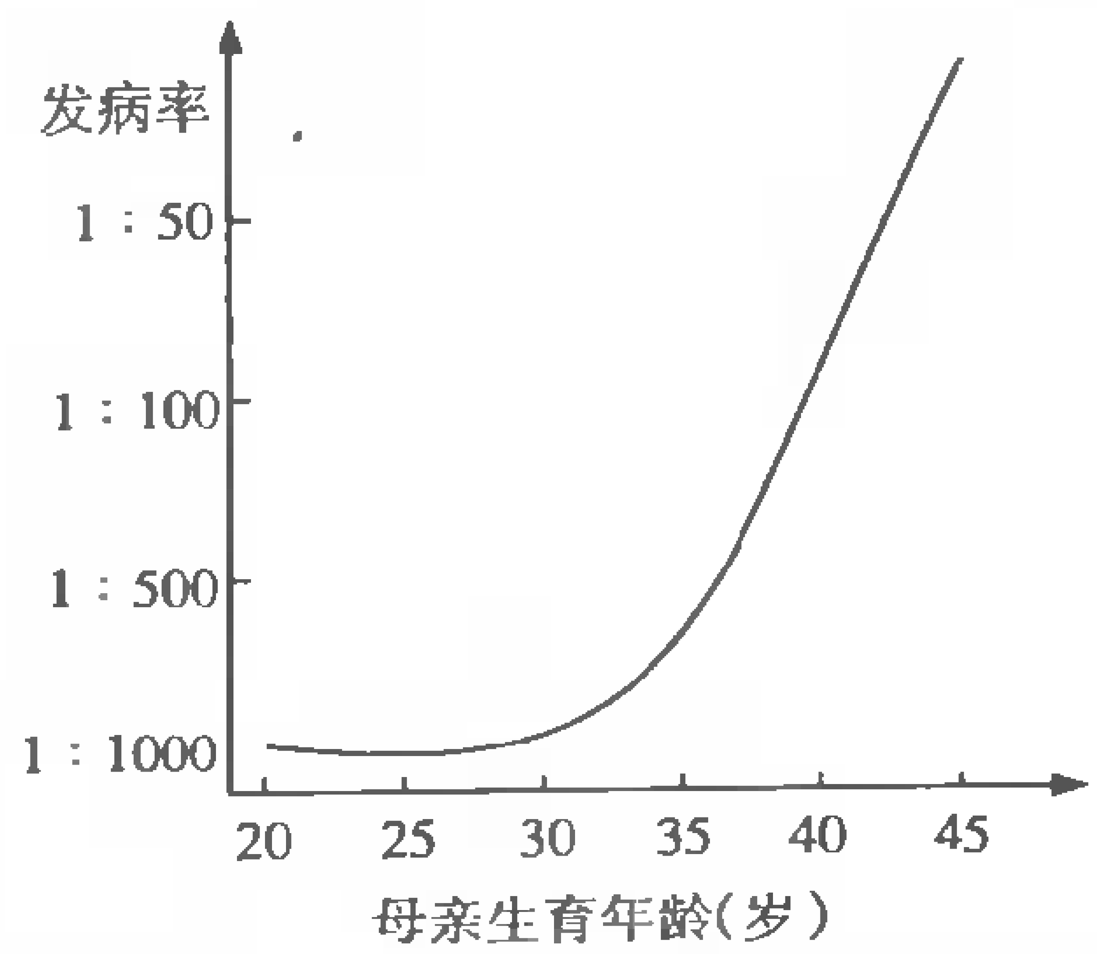


图 9—13 母亲生育年龄与 21 三体综合征的发病率的关系

(一)临床特点

患儿出生时体重偏轻,身长偏低,生长迟缓。精神发育迟滞、智力低下是本病最突出、最严重的表现,患者智商通常为 25～50。特殊的面容是本病的另一特征(图 9—14),患者表现为鼻梁低平、眼距宽、眼角上斜、内眦赘皮明显,张口伸舌,头小面圆、口小唇厚,耳小位低、耳廓畸形。其他表现还有:四肢短、手肥宽;肤纹特征有通贯掌、atd 角增大,第 5 指常内弯,短小或缺少指中节。腹肌张力低下而膨胀,可致腹直肌分离或脐疝;会出现各种类型的先天性心脏病及消化道畸形;男性有隐睾、精子生成减少,女性少数可生育,免疫功能低下,易患呼吸道感染;白血病发病率高于正常人;过氧化物歧化酶活性可增高约 50%。



图 9—14 21 三体综合征患儿

(二)遗传机制

根据患者的核型,本病分为三种类型。

1. *游离型*

占本病的 95%,核型为 47,XX(XY),+21。患者全身的体细胞均多一条 21 号染色体(图 9—15)。临床表现典型而显著。本型的产生是由于双亲之一性细胞在减数分裂时

染色体不分离造成的,与父母的核型无关。95%发生于母亲的生殖细胞在减数分裂 I21 号染色体不分离所致(图 9—16),仅 5%是由于精子发生不分离所致。由于少数 21 三体的女性能生育,所以游离型患者中只有极少数可能是由于母亲是本病游离型患者遗传而来。前面提到的 21 三体的发生率与母亲的生育年龄有关,主要是指本型。

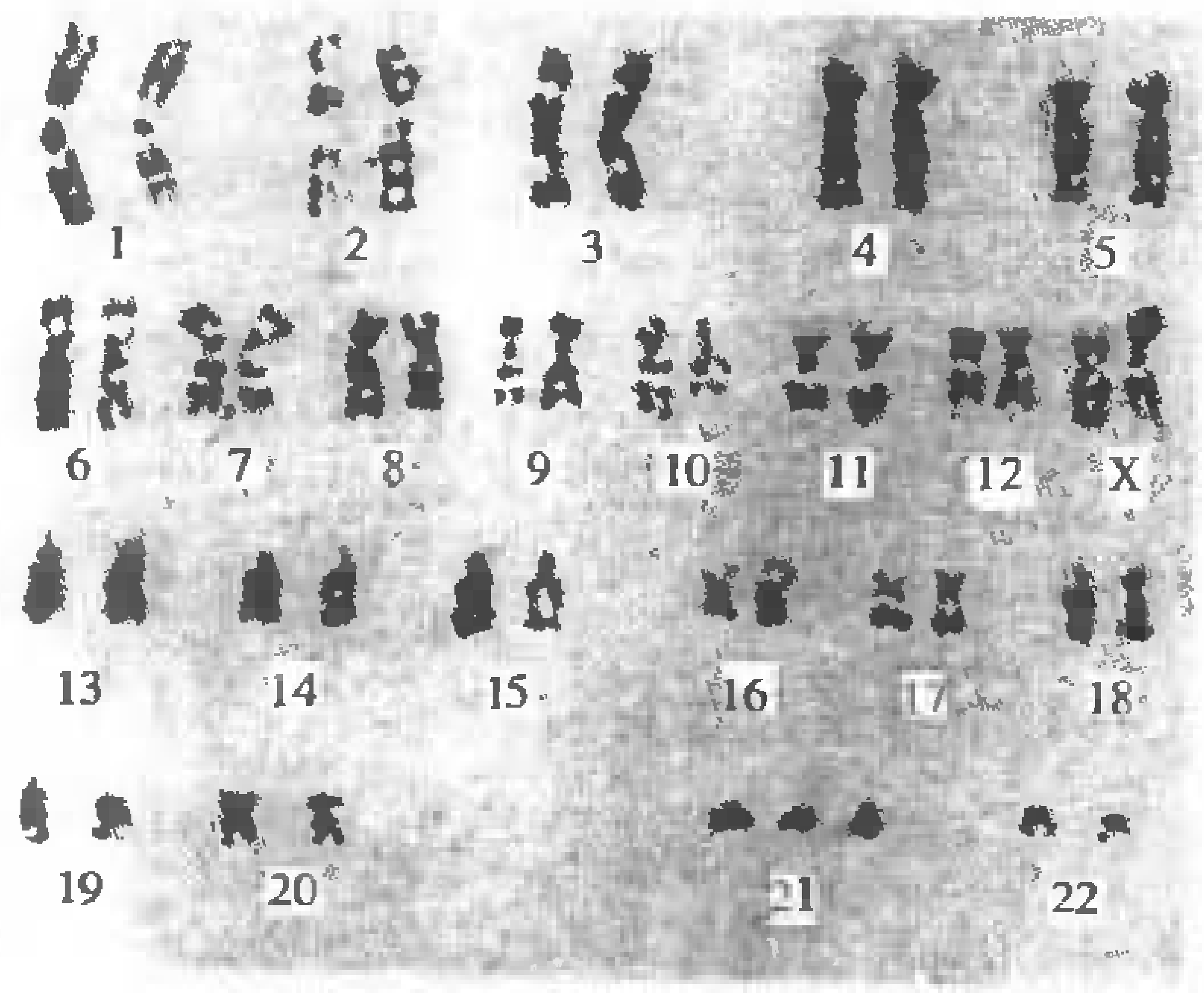


图 9—15 游离型 21 三体患儿核型

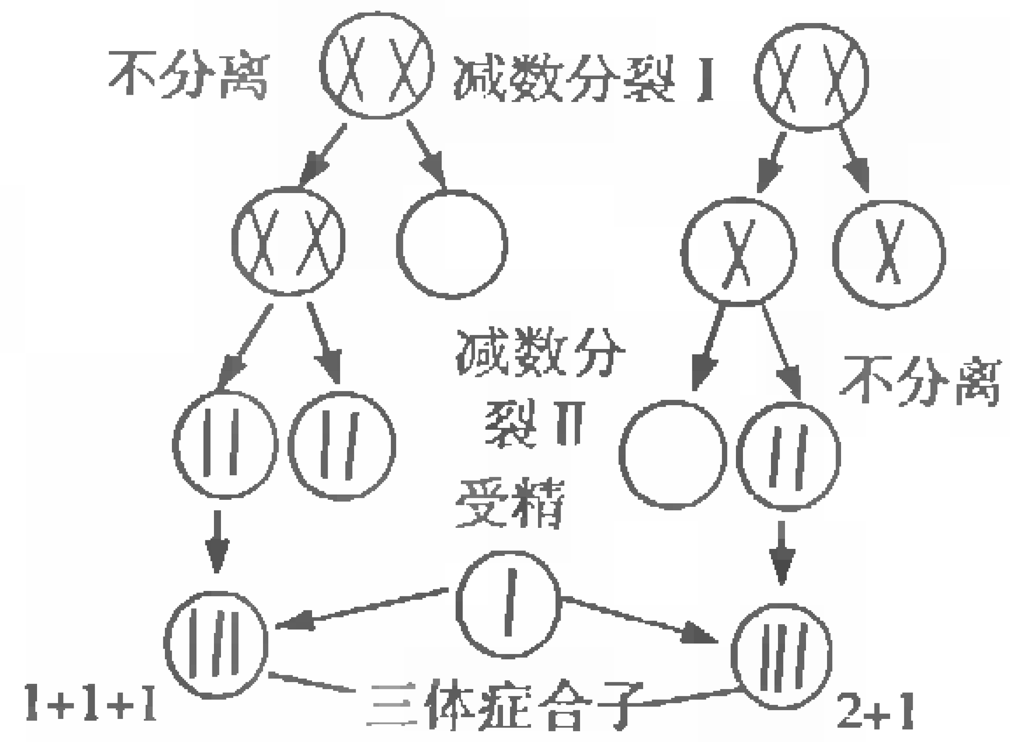


图 9—16 21 三体综合征形成机制:配子发生过程中染色体不分离

2. 嵌合型

嵌合型约占本病的 1%～2%,此型的发生是卵裂早期有丝分裂不分离形成的。根据 21 号染色体不分离发生的早晚,核型中正常细胞和三体型细胞的比例不同,三体型细胞比例越大,病情越重;比例越少,病情越轻。所以本型患者的临床表现多数不如游离型严重和典型。如果三体型细胞低于 9%,可不表现出异常。本型核型多为 47,XX(XY),+21/46,XX(XY)。

3. 易位型

易位型约占本病的 3%～4%,患者细胞中有一条易位染色体,通常由一条 D 组或 G 组染色体与 21 号染色体长臂通过着丝粒融合(罗伯逊易位)而成,简称为 Dq21q 或 Gq21q。在 Dq21q 中,55%是由于配子形成过程中染色体畸变所致;45%是由于双亲之一是平衡易位携带者,经遗传而来;在染色体 D 组或 G 中,以 14q21q 最常见,其次是 13q21q,15q21q。在 Gq21q 中,21q21q 占 80%以上,而 21q22q 不到 20%。14q21q 的核型为:46,XX(XY),－14,＋t(14q,21q),21q21q 的核型为:46,XX(XY),－21,＋t(21q,21q)。本型患者虽然染色体数正常,但因一条 21 号染色体的长臂易位到另一条 D 组或 G 组染色体上,加上正常的两条 21 号染色体,故实际上多了一条额外的 21 号染色体的长臂,其上含有几乎 21 号染色体的全部基因,所以患者有典型的患病临床表现。本型一般常见于年龄较轻母亲所生的子女。

(三)诊断与防治

患儿有典型的面容、智力低下及其他临床表现,诊断不困难,确诊需进行染色体检查。

本病无根本的治疗措施，重要的是降低患儿的出生率。见于本病大部分是游离型，母亲的生育年龄是重要的发病因素，故生育年龄应在 35 岁以前，最好不晚于 30 岁。产前诊断是预防患儿出生的有效措施，35 岁以上的高龄孕妇应进行产前诊断(详后)。30～35 岁的孕妇可检测血清标记物进行筛查。孕妇怀有本病胎儿时，血清的甲胎蛋白(AFP)雌三醇(UE3)含量低于平均水平，绒毛膜促性腺激素(HCG)的浓度高于平均水平，根据此三项指标的筛查结果决定是否进行产前诊断。此项检测的检出率在 48%～3%。另外，检出作为平衡易位携带者的双亲对预防易位型患者的出生有重要意义。



图 9—17 18 三体综合征

二、18 三体综合征

18 三体综合征(trisomy18syndrome)也称 Edwards 综合征。新生儿发病率约为1/8 000～1/3 500，男女之比约为 1∶4。本病患儿畸形严重，出生后不久即死亡，仅少数嵌合体可存活数年(图 9—17)。

(一)临床特点

本病的主要临床特征是：患儿生时体重低、反应弱、吸吮差；手足有严重畸形，紧握拳，第 3 指和第 4 指紧贴于手掌，第 2 指和第 5 指重叠其上，足底似摇椅；头面部畸形，头长枕部凸起、面圆眼宽、鼻细长、嘴小而低、颌小颈短，耳位低，耳廓畸形；智力低下、肌张力亢进，95%以上有先天性心脏病；胸骨短、骨盆狭窄、脐疝、隐睾、肾畸形、肤纹异常等。

(二)遗传机制

80%患者核型为 47，XX(XY)，+18(图 9—18)；10%患者核型为嵌合体，即46，XX(XY)/47，XX(XY)，+18；另 10%患者为各种类型的易位，主要是 18 号染色体与 D 组染色体的易位。双亲是平衡易位携带者而导致 18 三体综合征者少见。

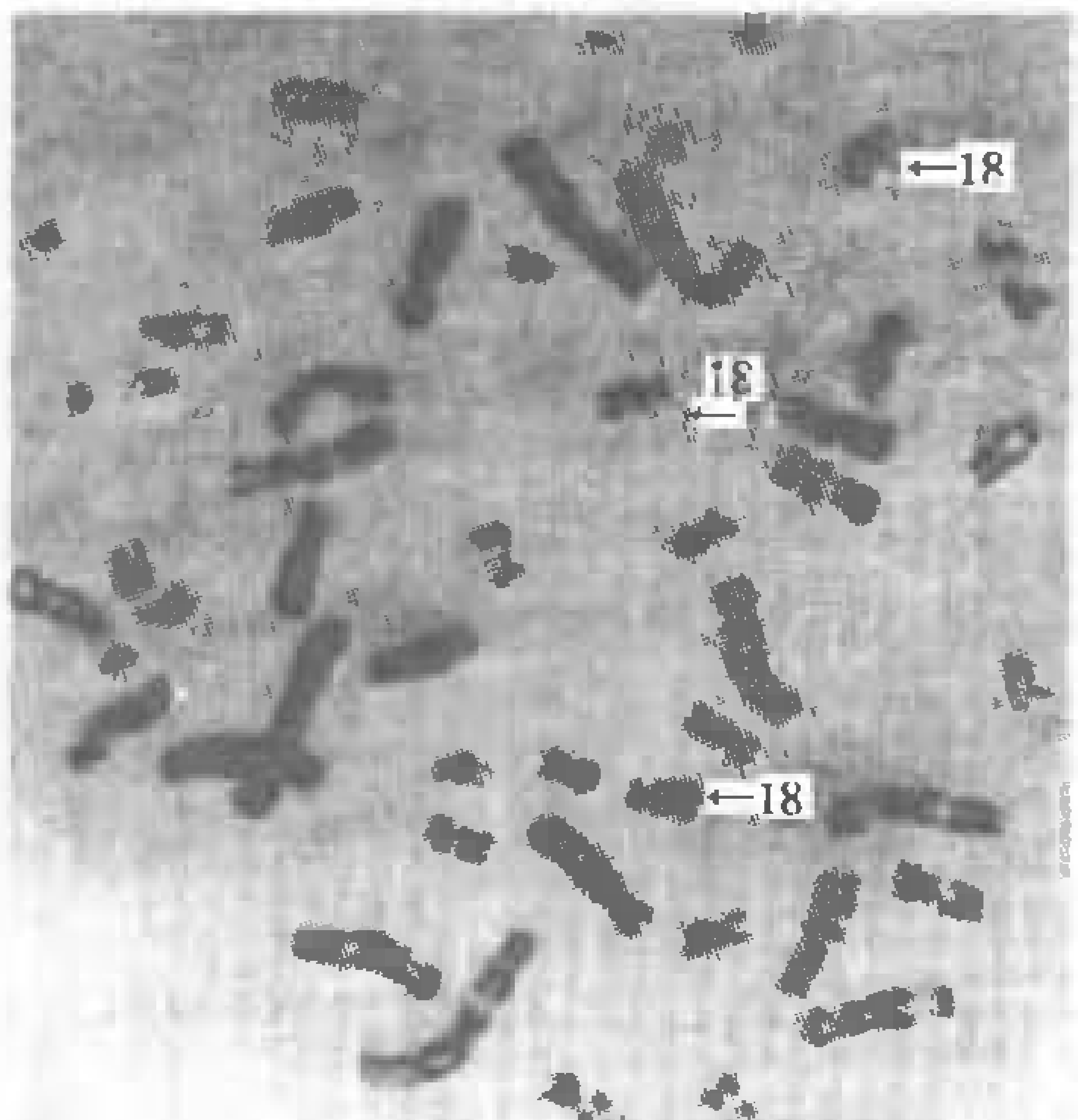


图 9—18 18 三体综合征患儿的染色体
(示 3 条 18 号染色体)

三、13 三体综合征

13 三体综合征(trisomy13syndrome)

也称 Patau 综合征。新生儿发病率约为 1/7 000～1/5 000，女性患者多于男性。患儿畸形严重，存活率降低，多在婴儿期夭折(图 9－19)。



图 9－19　13 三体综合征患儿

(一)临床特点

本病患者的病情比前两种综合征严重得多。颅面部畸形，包括小头、小眼，虹膜缺损、鼻宽而扁、唇裂、腭裂、耳位低等；多指(趾)，小指叠压，足底摇椅形，生殖器官、心、肾、脑等畸形；智力低下，生长发育严重滞后。存活较久者可有癫痫发作。

(二)遗传机制

本病患者 80％为游离型，核型为 46，XX(XY)，＋13(图 9－20)。此型的发生与母亲的生育年龄过大有关。患者中 14％为易位型，以 D/D 型易位为多，核型为：46，XX(XY)，－13，＋t(13q，13q)，或 46，XX(XY)，－14，＋t(13q，14q)。当双亲之一为 13q14q 平衡易位携带者时，绝大多数胎儿均流产死亡，活婴仅为 1％～5％；如果双亲之一为 13q/13q 平衡易位携带者，其配子中要么有 13q/13q，要么无 13q/13q，与正常配子受精，只能产生 13q 三体或 13q 单体的受精卵，故 100％流产。

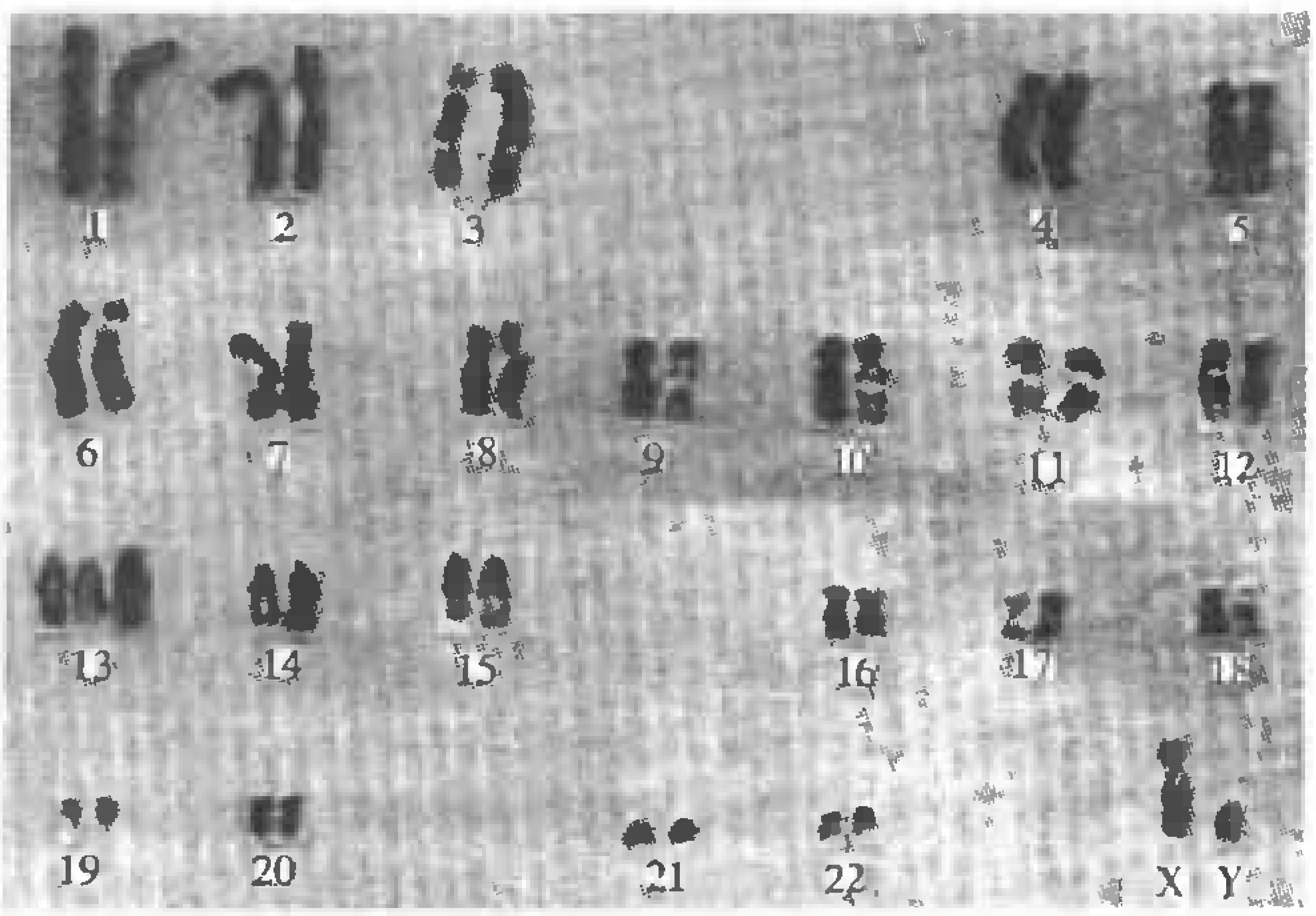


图 9－20　13 三体综合征患儿的核型(47，XY，＋13)

四、单体及部分单体综合征

整条染色体的丢失通常是致死的，因而极为罕见。由于易位、缺失，环状染色体形成等导致的染色体部分单体则比较常见，5 号染色体短臂末端部分缺失就是典型的部分单

体综合征，称 5P 部分单体综合征（partialmonosomy5Psyndrome），为最常见的缺失综合征。本病患儿的最突出特征是哭声似猫叫，被称为猫叫综合征。新生儿发病率 1/50 000，女性多于男性，患者病死率低，不少可活到成年。

（一）临床特点

猫叫样啼哭声是本病最典型的临床特征，与患者喉部畸形、松弛有关，与中枢神经系统器质性或功能性病变引起呼气时喉部漏气也有关。患儿常见表现为小头、满月脸；眼距宽；内眦赘皮；耳位低，下颌小且后缩；少数患者有先天性心脏病。面部表情似很机灵，实则智力低下非常严重，发育迟滞也很明显（图 9－21）。



7天　　5个月　　9个月

图 9—21　猫叫综合征患儿的外貌（同一患者）

（二）遗传机制

不同患者的染色体缺失片段大小不同，多数患者症状主要由 5P15 缺失引起的，畸变多数是新生儿。核型为 46，XX(XY)，del(5)(p15)，即断裂点在 p15 处，断裂后远端丢失。此症由不平衡易位引起较多，环状染色体或嵌合体则少见。

第三节　性染色体畸形所引起的疾病

人类的性别取决于性染色体 x 和 Y，性染色体虽然只有一对，但性染色体病约占染色体病的 1/3。性染色体病一般没有常染色体病严重，大多数患者在婴儿期无明显临床表现，到了青春期，因第二性征发育障碍或异常才就诊。性染色体病包括性染色体数目畸变和结构畸变导致的两类疾病，主要包括以下数种。

一、Klinefeher 综合征

Klinefeher 综合征（Klinefehersyndrome）又称先天性睾丸发育不全综合征，简称丸氏征或 XXY 综合征。在新生男婴中，发病率为 1/800，占男性不育症的 1/10。

（一）临床特点

患者的主要临床表现是内外生殖器发育异常，表现为：阴茎短小，睾丸小而质硬，常有隐睾；睾丸组织活检曲细精管萎缩，呈玻璃样变，无精子生成，故不育；副性征发育差，胡

须、腋毛、阴毛稀少，阴毛呈女性分布，无喉结，皮肤细嫩，少数患者乳房发育如女性；身材高大，四肢细长，智力低下，少数患者可有精神异常(图 9—22)。实验室检查可见雌激素增多，19-黄体酮增多，x 染色质、Y 染色质均阳性(图 9—23)。

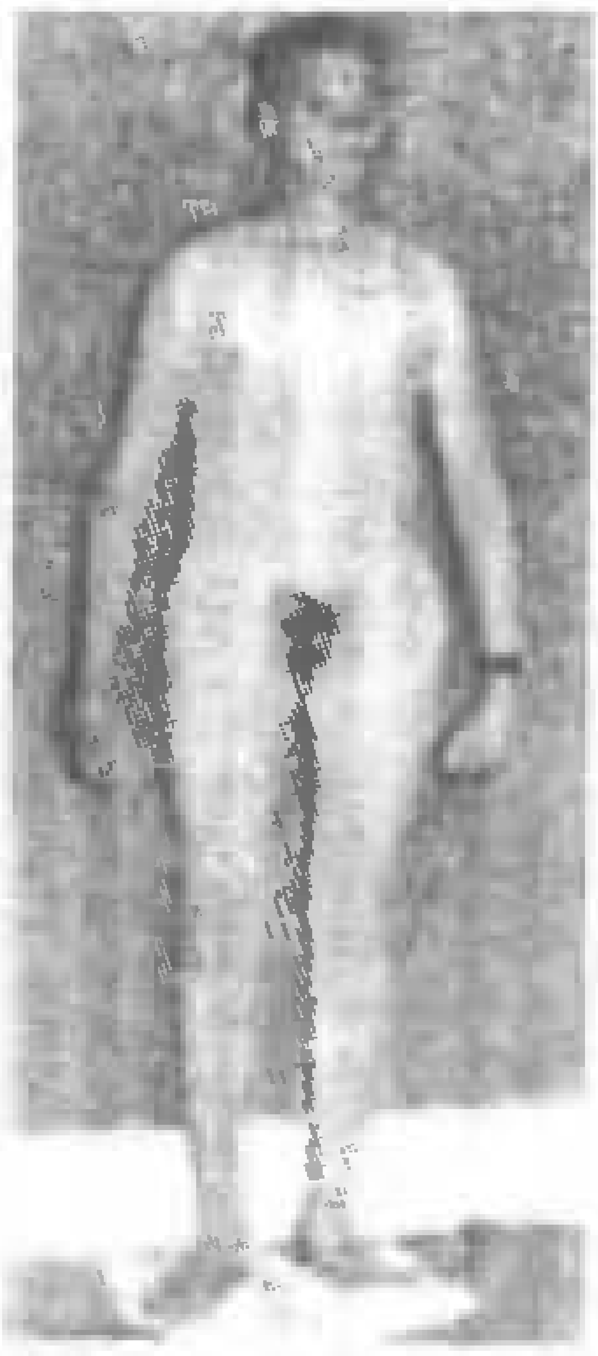


图 9—22 Klinefelter 综合征患者外貌

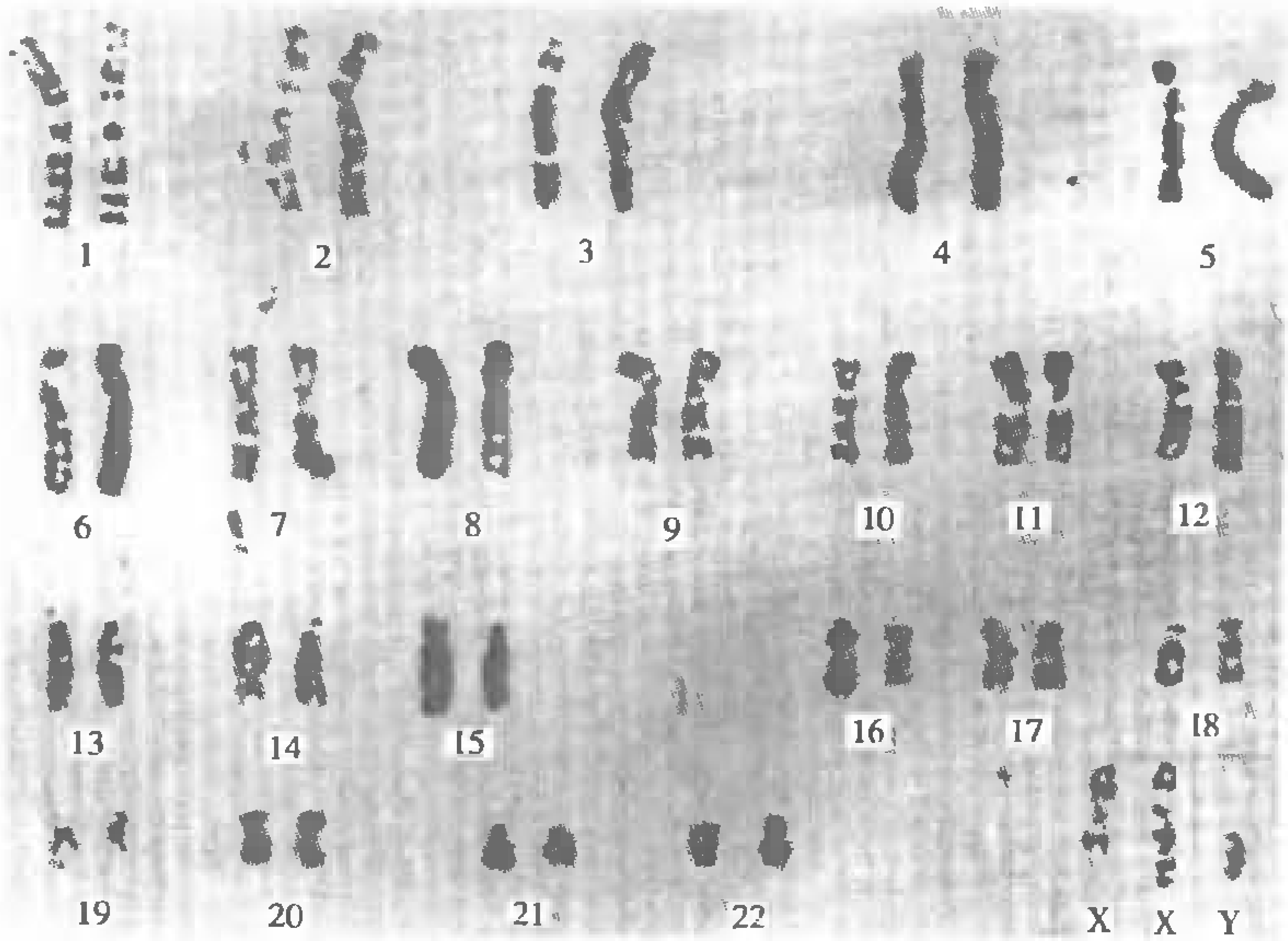


图 9—23 Klinefeter 综合征患者核型(47,XXY)

(二)遗传机制

绝大多数患者的核型为 47,XXY，占 80%以上；10%～15%为嵌合体，常见核型为 46,XY/47,XXY；46,XY/48,XXXY；此外，少数患者核型为 48,XXXY、49,XXXXY 等。嵌合体患者一般表现较轻，正常细胞比例较大时，可有一侧睾丸发育，并有生育能力。额外 X 染色体是由于亲代生殖细胞减数分裂不分离造成的，60%是卵子形成时不分离所致，且主要是减数分裂Ⅱ不分离。

(三)诊治

根据典型的临床表现，结合 X 染色质检查诊断不难，确诊需检查染色体。确诊后，在青春期用睾酮替代治疗，可促进副性征发育，并改变患者的心理状态。乳房发育过大者可手术切除。

二、XYY 综合征

XYY 综合征(XYY syndrome)在新生男婴中的发病率约为 1/1 000，监狱和精神病院中，约有 3%的男性是该病患者。

(一)临床特点

本病患者智力正常,但身材高大,暴躁粗鲁,易于兴奋,自我克制力差,常发生攻击性犯罪行为,且犯罪年龄轻。偶见隐睾、尿道下裂,生精过程障碍和生育力低下。但大多数可以生育,子代一般正常。

(二)遗传机制

患者额外的Y染色体是由于父亲精子形成过程中,在第二次减数分裂Y染色体不分离所致。患者核型为47,XYY(图9—24)。

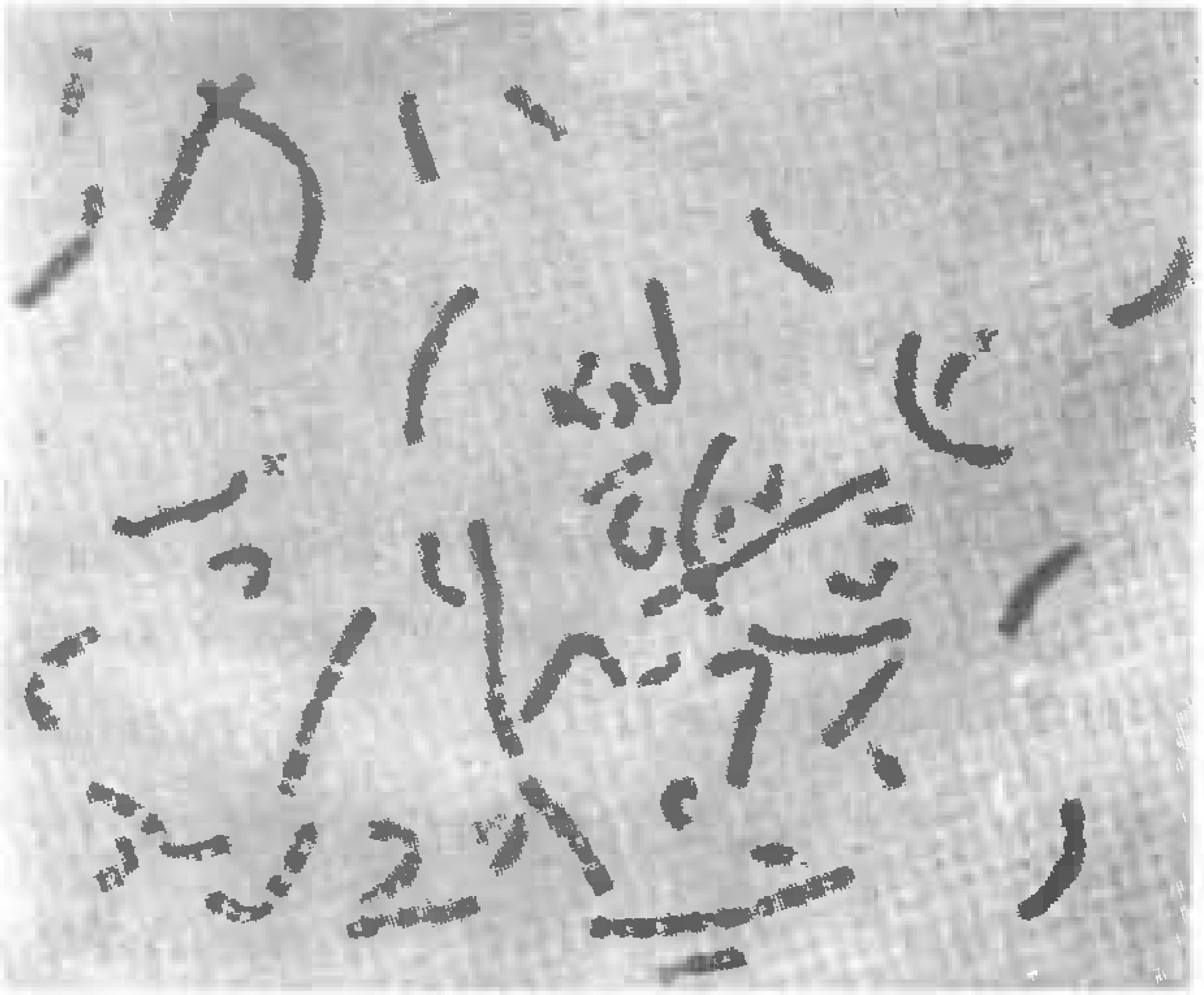


图9—24 XYY综合征患者的染色体(示3条性染色体)

三、Turner综合征

Turner综合征(Turnersy)又称先天性卵巢发育不全综合征。在新生女婴中,发病率为1/5 000~1/2 500。

(一)临床特点

本病主要临床特征是女性内、外生殖器官结构和功能异常(图9—25A),表现为性腺呈条索状、子宫小、原发闭经,成年后外生殖器仍呈幼稚状,阴毛和腋毛稀少,乳房不发育、乳间距宽。其他特征(图9—25B)有身材矮小,成人身高低于150cm,后发际低,约50%蹼颈,肘外翻,盾状胸;新生儿期手脚常呈淋巴样水肿,可有先天性心脏病;肤纹中TRFC增高,atd角增大;智力可正常或略低。患者X染色质检查为阴性。

(二)遗传机制

本病的主要临床表现与X染色体单体有关,卵巢发育不全和不育多与X染色体长臂

单体相关联，而身材矮小和其他一些体征多与短臂单体性有关。本病患者X染色体异常有不同的类型，可分以下各型。

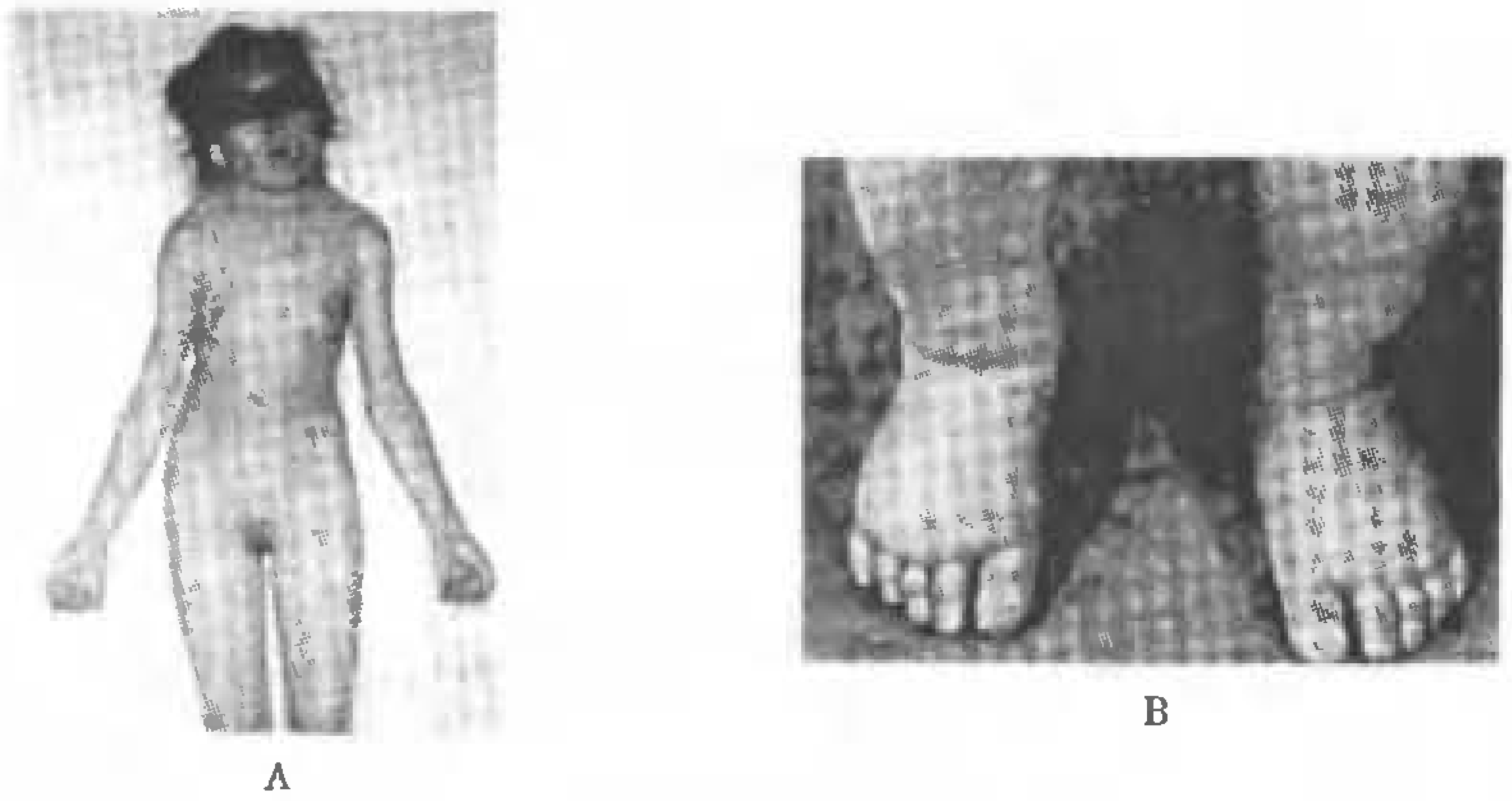


图 9—25 Turner 综合征患者的外貌

A：生殖器官及乳腺发育不良、肘外翻； B：下肢淋巴样水肿

1. X 单体型

X单体型约占本病的55%，核型为45,X(图9—26)，患者体细胞只有一条X染色体，临床表现最典型。本型的发生是双亲配子形成过程中减数分裂不分离所致，75%是发生在精子形成过程中，即患者的X染色体来自父亲。

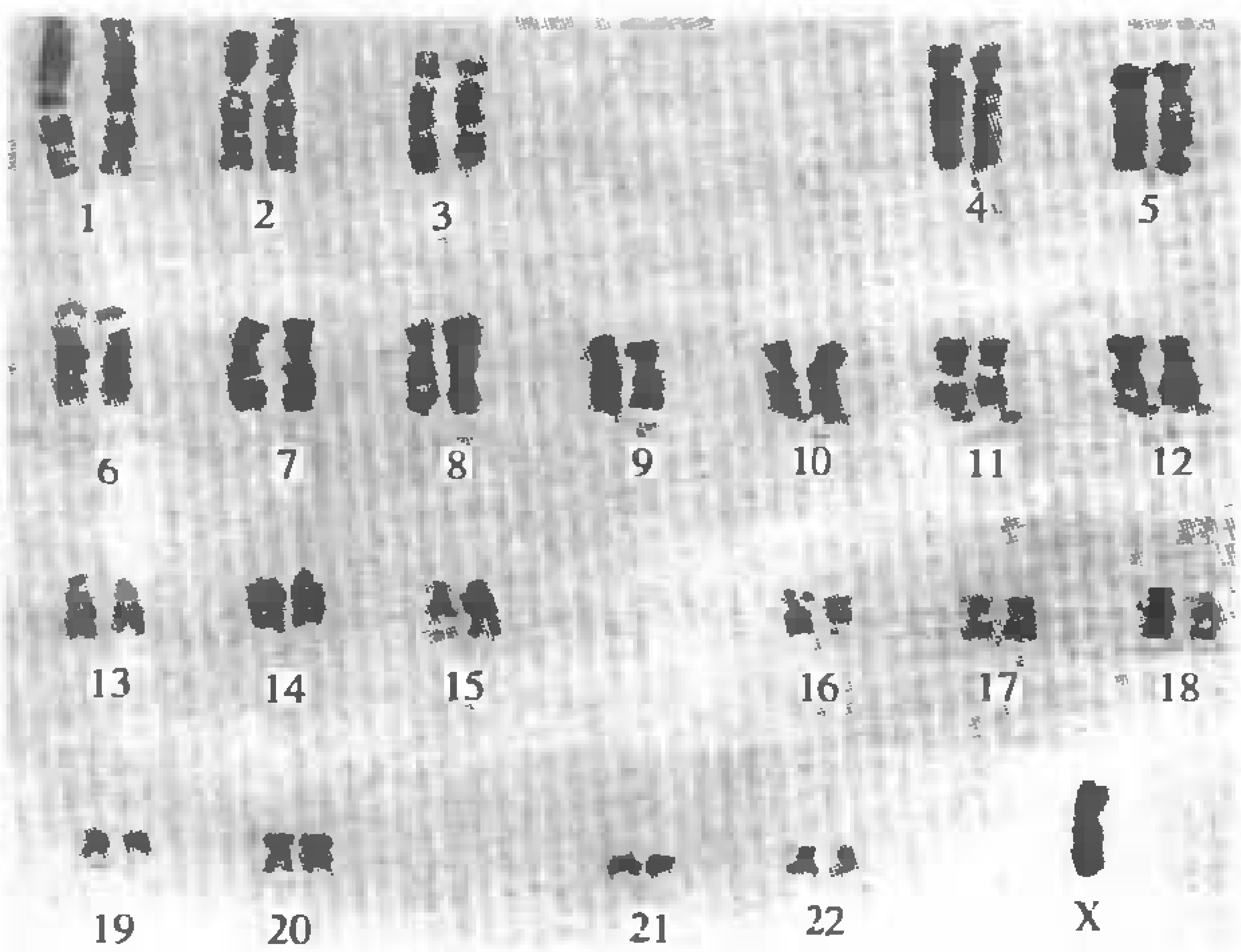


图 9—26 Turner 综合征患者的核型(45,X)

2. 嵌合型

嵌合型是由于受精卵形成后，卵裂早期有丝分裂不分离所致，患者核型可为45,X/46,XX或45,X/47,XXX或45,X/46,XX/47,XXX；病情的轻重取决于正常细胞与异常细胞的比例，若46,XX细胞占绝对优势，则表型近似正常个体，能生育。

3. X 等臂染色体型

其核型为46,X,i(Xq)或46,X,i(Xp)，两种类型的患者的表型都与X单体型患者近

似，但核型为46，X，i(Xp)的患者身材、身高近于正常。

4. X染色体缺失型

其短臂缺失者核型为46，XXp—，有X单体型的各种表现；长臂缺失者核型为46，XXq—，临床表现与X染色体短臂等臂者近似，身材、身高近于正常。

5. 环状X染色体型

其核型为46，X，r(X)。环的大小表明X染色体长臂和短臂的缺失程度并决定临床表现的轻重。环越大，表明缺失部分少，表型接近正常。

（三）诊治

根据典型的临床表现和染色体检查可明确诊断。应用性激素治疗可增加患者身高、改善副性征，但应选择时机，严格控制用药量和用药时间。

四、多X综合征

多X综合征(poly—Xsyndrome)又称超雌综合征(superfemale syndrome)，在新生女婴中发病率约为1/1000。

（一）临床特点

患者的表型近于正常，但常见智力低下及患精神病倾向。女性精神病患者中，约有4/1000为该病患者。少数患者性功能异常，月经失调，生育力下降。

（二）遗传机制

大多数患者核型为47，XXX(图9—27)，这是由于亲代卵子发生时减数分裂时X染色体不分离所致，且主要是减数分裂Ⅰ不分离。少数患者核型为46，XX/47，XXX；极少数患者核型为48，XXXX或49，XXXXX。X染色体越多，病情将越严重，可有严重的智力低下并可伴有多种畸形。

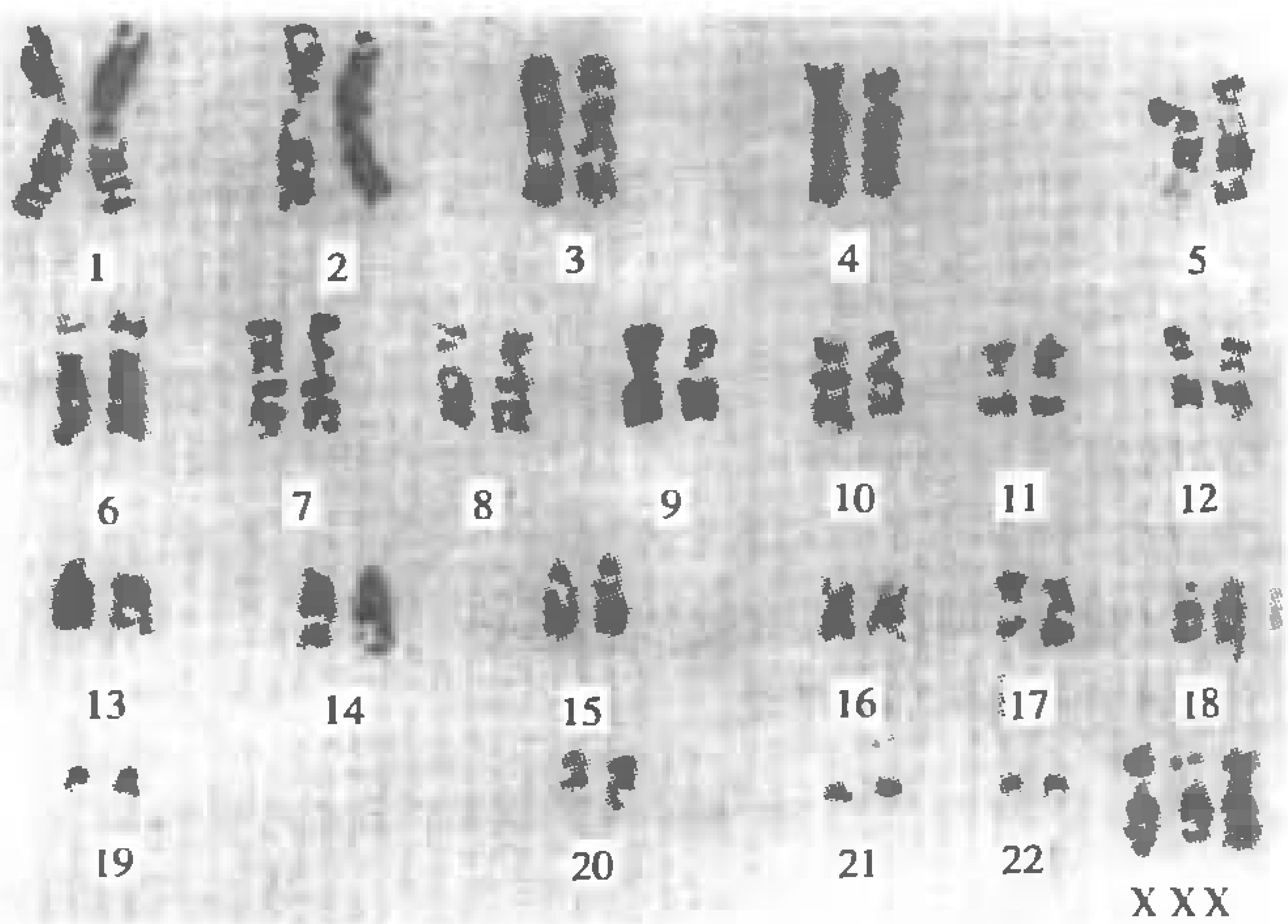


图9—27 多X综合征患者核型(47，XXX)

五、两性畸形

两性畸形(hermaphrm)指患者的性腺,外生殖器、副性征具有不同程度的两性特征,可根据患者体内是否有两性性腺分为真两性畸形和假两性畸形。

(一)真两性畸形

真两性畸形(uehermaphrm)指患者体内兼有两种不同的性腺.可一侧为睾丸、一侧为卵巢;也可一侧为睾丸或卵巢、一侧为卵睾:还可两侧均为卵睾。另外,外生殖器及副性征不同程度地介于两性之间(图 9—28)。根据核型的不同,真两性畸形可分为以下各型。

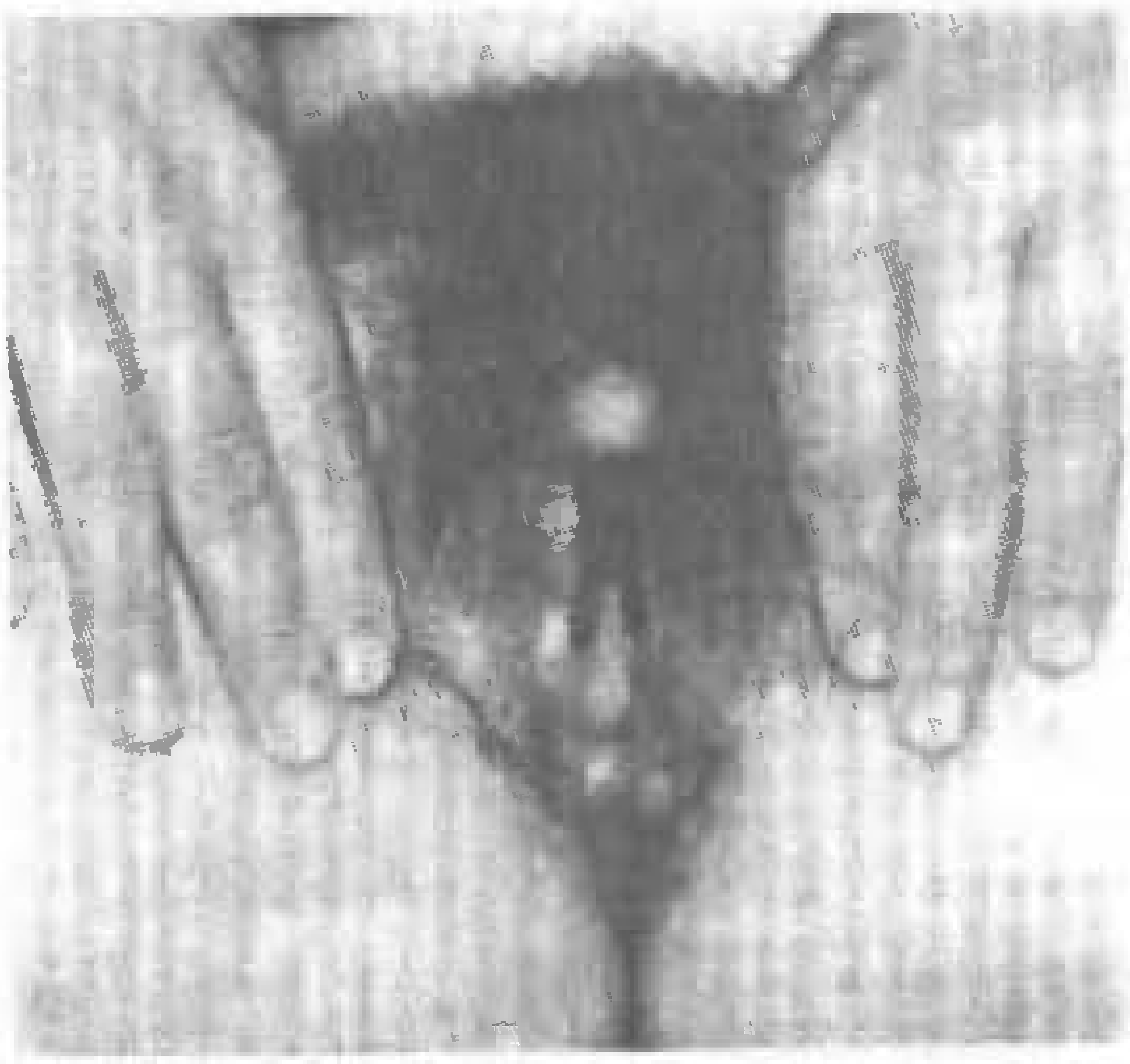


图 9—28 真两性畸形患者的外生殖器

(1)46,XX 型本型患者核型为 46,XX;X 染色质阳性,Y 染色质阴性。此型最多见,约占真两性畸形的一半以上。患者一侧有卵巢、输卵管和子宫;另一侧有睾丸或卵睾及输精管,外阴为阴茎伴尿道下裂,有阴囊无睾丸,有乳房发育,外观似男性或女性。荧光原位杂交(FISH)检测证明:常染色体或 X 染色体上存在由 Y 染色体易位而来的 SRY 基因,SRY 基因对决定睾丸的发育有重要作用。

(2)46,XY 型本型患者核型为 46,XY;X 染色质阴性,Y 染色质阳性。临床表现与 46,XX 型类似。此型的发生一般认为患者体内部分细胞为 46,XX 或 45,X 核型,即实质上是嵌合型,只是这些核型的细胞没有被检测到。

(3)嵌合型此型患者的核型不同,包括以下三种类型。

1) 46,xx/46,XY:此型患者 X 染色质和 Y 染色质均阳性,患者除具有两性性腺外,外阴及副性征的趋向主要取决于两型细胞的比例:如为阴道,可伴有阴蒂肥大、阴唇肥厚

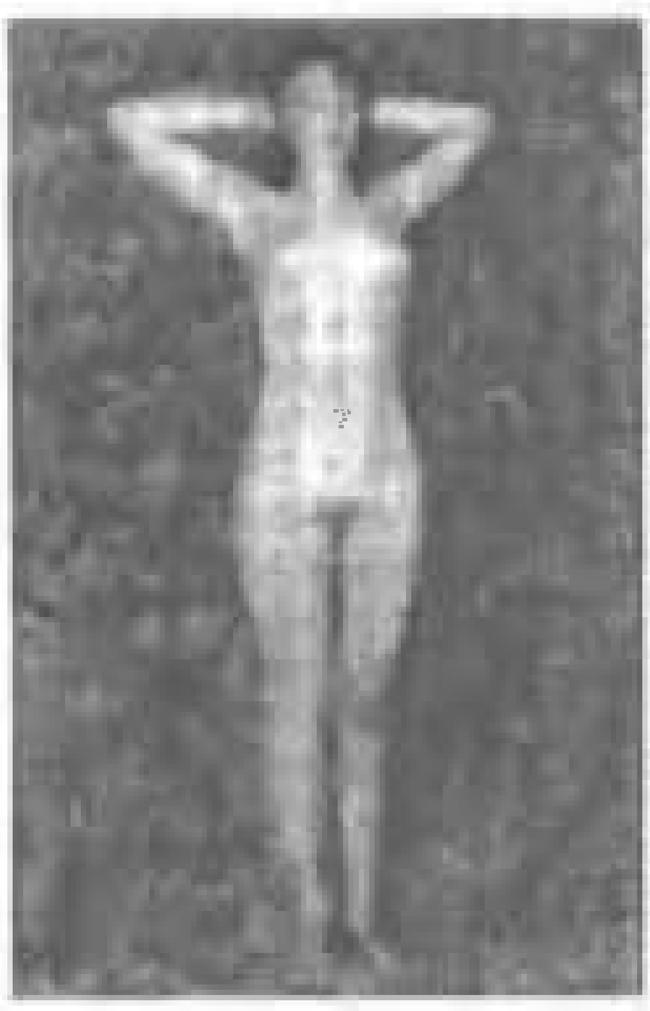
似阴囊;如为阴茎,可伴尿道下裂。外观男性者,伴无须、无喉结、乳房发育;外观女性者有原发闭经。此种嵌合型的产生一般认为是"双受精"引起:一种可能是正常的 X 型精子和 Y 型精子同时与次级卵母细胞分裂而来的卵细胞和第:极体分别受精,另一种可能是 X 型精于与 Y 型精子同时与两个卵细胞受精。经双受精方式形成的嵌合体称为异源嵌合体(chimera)。

2) 46,XX/47,XXY:此型患者 X 染色质、Y 染色质均阳性;两型细胞中,46,XX 型细胞占优势,故性腺、外生殖器和副性征更趋向于女性。

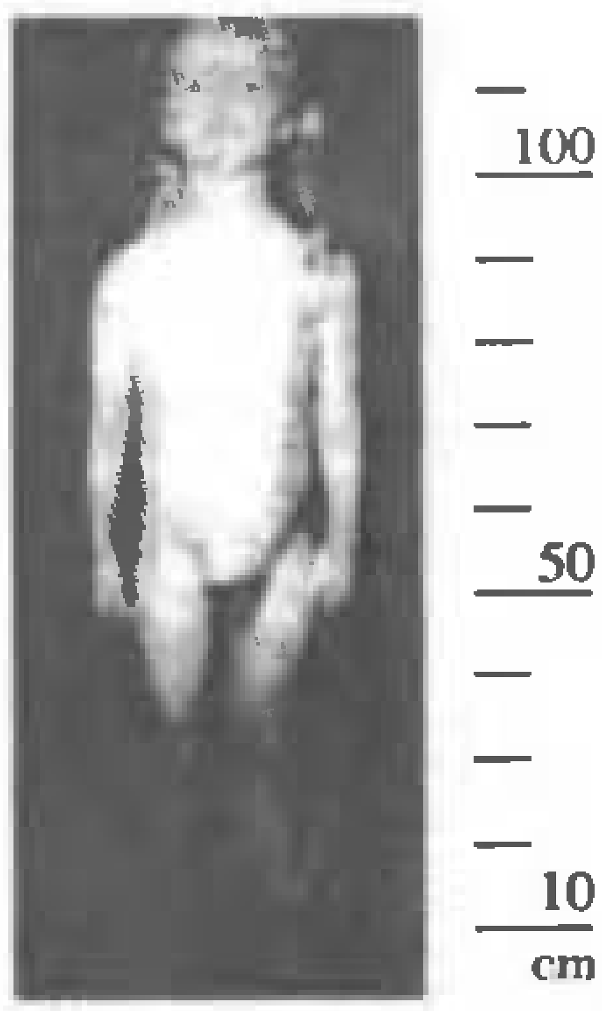
3)46,XY/45,X:此型患者 X 染色质阴性,Y 染色质阳性,两型细胞中,46,XY 型细胞往往占优势,故性腺、外生殖器和副性征更趋向于男性。

(二)假两性畸形

假两性畸形(pseudohermaphroditism)患者的核型、性腺只有一种,但其外生殖器和副性征具有两性特征。核型为 46,XY,性腺为睾丸的为男性假两性畸形,患者 X 染色质阴性,Y 染色质阳性,体内雄激素水平正常,但由于基因突变致靶细胞雄激素受体缺陷,靶细胞对雄激素的反应不敏感或无反应,因而外生殖器和副性征趋向女性。此型也称睾丸女性化综合征、雄激素不敏感综合征(图 9—29A)。核型为 46,XX,性腺为卵巢的为女性假两性畸形,患者 X 染色质阳性,Y 染色质阴性。此型的发生多数是由于患者 21—羟化酶遗传性(AR)缺乏,使氢化皮质酮不足,从而使垂体的促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌增多,肾上腺皮质过度增生,雄激素合成过多所致;也可能由于母体肾上腺皮质功能亢进或在孕期为防流产使用了过多的黄体酮,从而导致血液中雄激素水平增高,导致女胎性发育趋向男性(图 9—29B)。



A



B

图 9—29 假两性畸形患者外貌

A:男性假两性畸形(雄激素受体基因突变)

B:女性假两性畸形(先天性肾上腺皮质增生)

(三)两性畸形的处理

两性畸形的处理原则如下:

(1)患者的表型和社会性别是临床处理时应考虑的最重要因素,核型性别并非患者应

达到的最终指标。如果通过内科或外科治疗，作为某一性别，患者可以有正常的性生活，即使不育，这也是最佳选择。

(2)除非在婴儿期，一般不主张改变社会性别。

(3)性别选择确定后，一般采用矫形手术辅以激素替代疗法。如向女性矫形，则切除阴茎、睾丸，外阴整形并做人工阴道，辅以雌激素治疗；如向男性矫形，则摘除卵巢，外阴整形，辅以雄激素治疗。

(4)有可能恶变的性腺如隐睾应尽早切除。

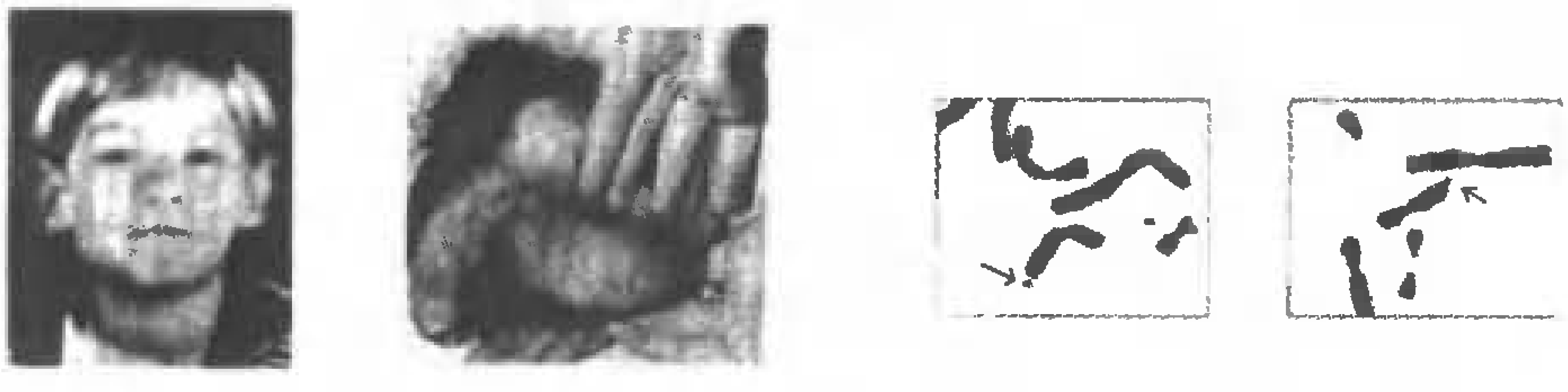
六、脆性 X 综合征

脆性 X 综合征是一种 X 连锁的智力低下综合征。该综合征的患者或携带者的 X 染色体由于特定部位的结构变异而具有易断裂的特性，这种 X 染色体称脆性 X 染色体(fragile Xchromosome，FraX)，脆性 X 染色体上的易断裂部位称脆性部位(fragile site)，现已将其定位在 Xq27.3。脆性 X 染色体的 q27.3 处可呈现为细丝状，与其相连的末端呈随体样结构，这称为 FraX 的表达(图 9—30C)。但不是所有脆性 X 染色体都有此典型表现，只有 10%～50%的中期细胞中可见到，这称为 FraX 表达率。实验证明，FraX 的表达率与培养液的成分有关。在缺乏叶酸或低叶酸的培养液中，或在培养液中加入 FudR、MTX、TMP 等药物均可诱导没有表达的 FraX 表达，而不可能使正常的 X 染色体表达。

本病是仅次于 21 三体综合征的遗传性智力低下疾病，男性发病率为 1/1 250，女性发病率为 1/20 000。

(一)临床特点

本病最主要的临床特点是中度智力低下，其他的特征有：特殊的面容，如头大、耳大、方额、长脸和下颌前突，大睾丸，语言障碍、性情孤僻(图 9—30A，B)。由于男性只有一条 X 染色体，为半合子，故发病率高于女性。携带有 FraX 的男性，80%为患者，有 Frax 的表达，表达率为 10%～50%；20%为携带者，FraX 不表达，但可将 FraX 传递给女儿，导致女儿的子代发病风险增高。女性患者的 80%有 FraX 表达，但表达率一般在 10%以下，且随年龄增加而降低，25 岁以后即检测不到 FraX 表达。女性有两条 X 染色体，故“携带者”居多，但由于两条 X 染色体中有一条失活，故女性携带者约 1/3 有轻度智力低下。



A　　B　　C

图 9—30　脆性 X 综合征

A：患者面部特征；　B：大睾丸；　C：Xq27.3 脆性部位(箭头指处)

(二)遗传机制

(1)FMR-1 基因近年来,对脆性 X 染色体的 q27.3 的研究表明,此处存在 FMR-1(fragileXmentalretardation-1)基因,即脆性 X 染色体智力低下基因。此基因含 17 个外显子,长 38kb,基因产物为一种 RNA 结合蛋白。FMR—1 基因的 5'UT 存在为精氨酸编码的三核苷酸重复序列(CCG)n,邻近存在双核苷酸 CpG 序列,也称 CpG 岛。在正常人(CCG)n 存在多态性,拷贝数为 6～60(平均 29);CpG 岛无甲基化现象。脆性 X 染色体综合征发生的基本原理就是(CCG)n 的过度扩增和 CpG 岛的甲基化(图 9—31)。

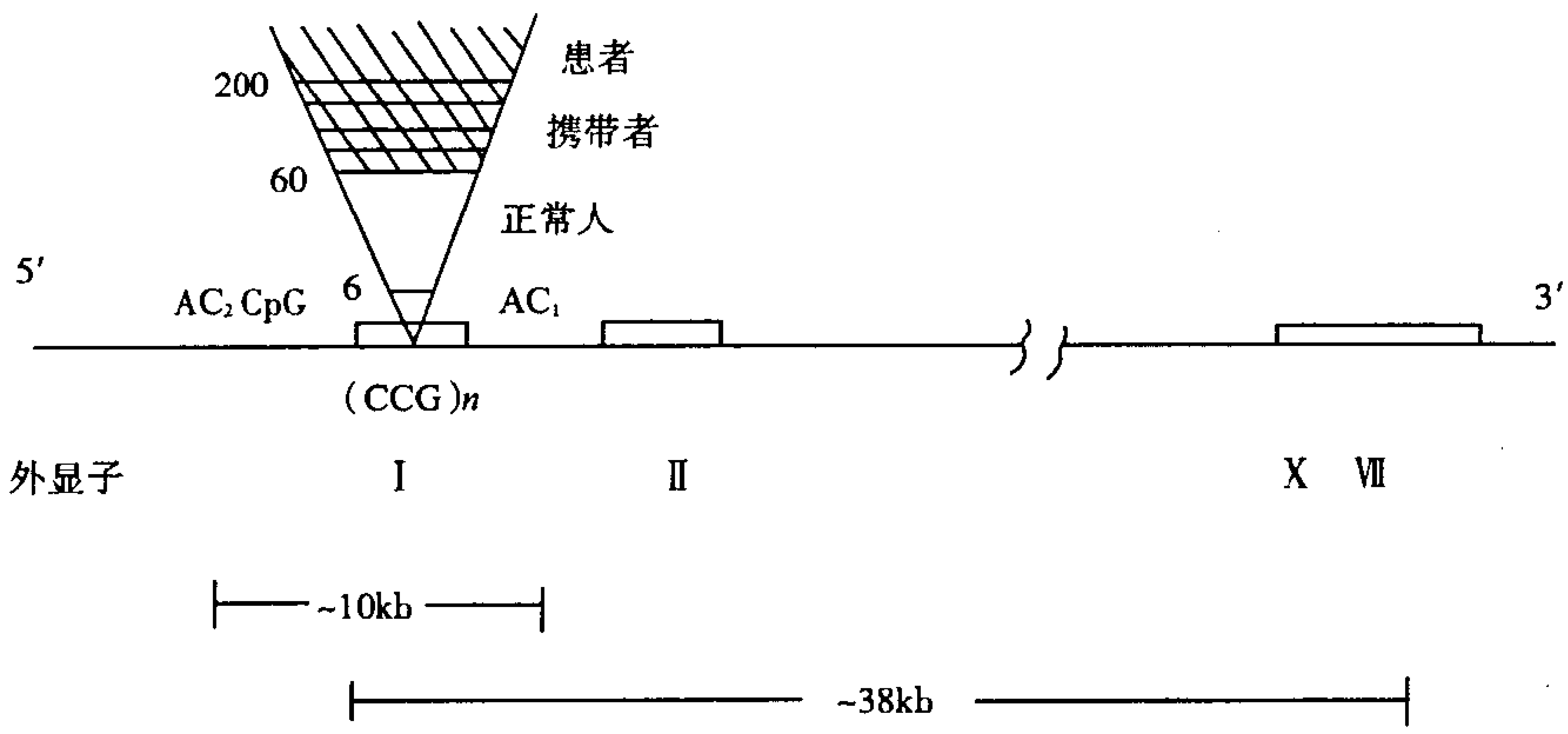


图 9—31 FMR—1 基因的结构

(2)前突变与全突变本病携带者的(CCG)n 拷贝数为 60～200,患者大于 200,当超过 52 即呈遗传不稳定性状态,即拷贝数可大幅度增加。这种遗传不稳定性可发生于减数分裂过程,也可发生于有丝分裂过程,前者表现为世代间拷贝数改变,后者表现在同一个体不同组织或细胞的拷贝数差异。这就是所谓的动态突变(dynamic mutation)。根据(CCG)n 的扩增程度可将这种动态突变区分为前突变和全突变。(CCG)n 拷贝数介于 60～200之间称为前突变(premutation),无临床症状,称这样的个体为传递者;前突变时体细胞中基因改变一致,也无 CpG 岛的甲基化。全突变(fullmutation)时,(CCG)n 拷贝数超过 200,体细胞存在异质性,即体细胞内存在不同长度的(CCG)n,CpG 岛完全或高度甲基化。全突变见于男、女患者及部分女性携带者。实际上,动态突变还应包括嵌合型突变,此型个体的体细胞既有前突变,又有全突变,并且有较低程度的 CpG 甲基化。见于女性携带者及部分男、女患者,患者有轻度到中度的智力低下。与全突变的体细胞异质性不同,此型的前突变(CCG)n 拷贝数在 200 以下,而全突变的体细胞(CCG)n 拷贝数均在 200 以上。

前面已经提到,前突变不会致病,但有发展成全突变的潜能;全突变则出现 CpG 岛甲基化,致该基因失活,使男性表现出疾病,而女性因有两条 x 染色体并有 X 染色体随机失活的机制,故可能发病,也可能不发病,从而表现出不同的外显率。男性传递者处于前突变阶段,当将前突变基因传递给女儿时,(CCG)n 拷贝数不变或略少,女儿自然不会发病,此时女儿为前突变的携带者,该女儿在胚胎发育过程(有丝分裂)及该女儿的卵细胞发育

过程(减数分裂)可使(CCG)n 拷贝数进一步增加而形成全突变而使该女儿的儿子发病，使该女儿的女儿成为患者或携带者。由此可以看出，在突变序列的传递过程中，母源序列更易于发生进一步的突变，即只有通过女性的传递才能发展为全突变而致病(图 9—32)。另外，传递者和携带者概念不同：含有前突变的男性和女性均为传递者，男性传递者将前突变传给女性，女性即为携带者(前突变)，含有全突变的男性必定发病，而女性则可能是携带者(X 染色体随机失活所致)。也就是说只有女性携带者，而不存在男性携带者。

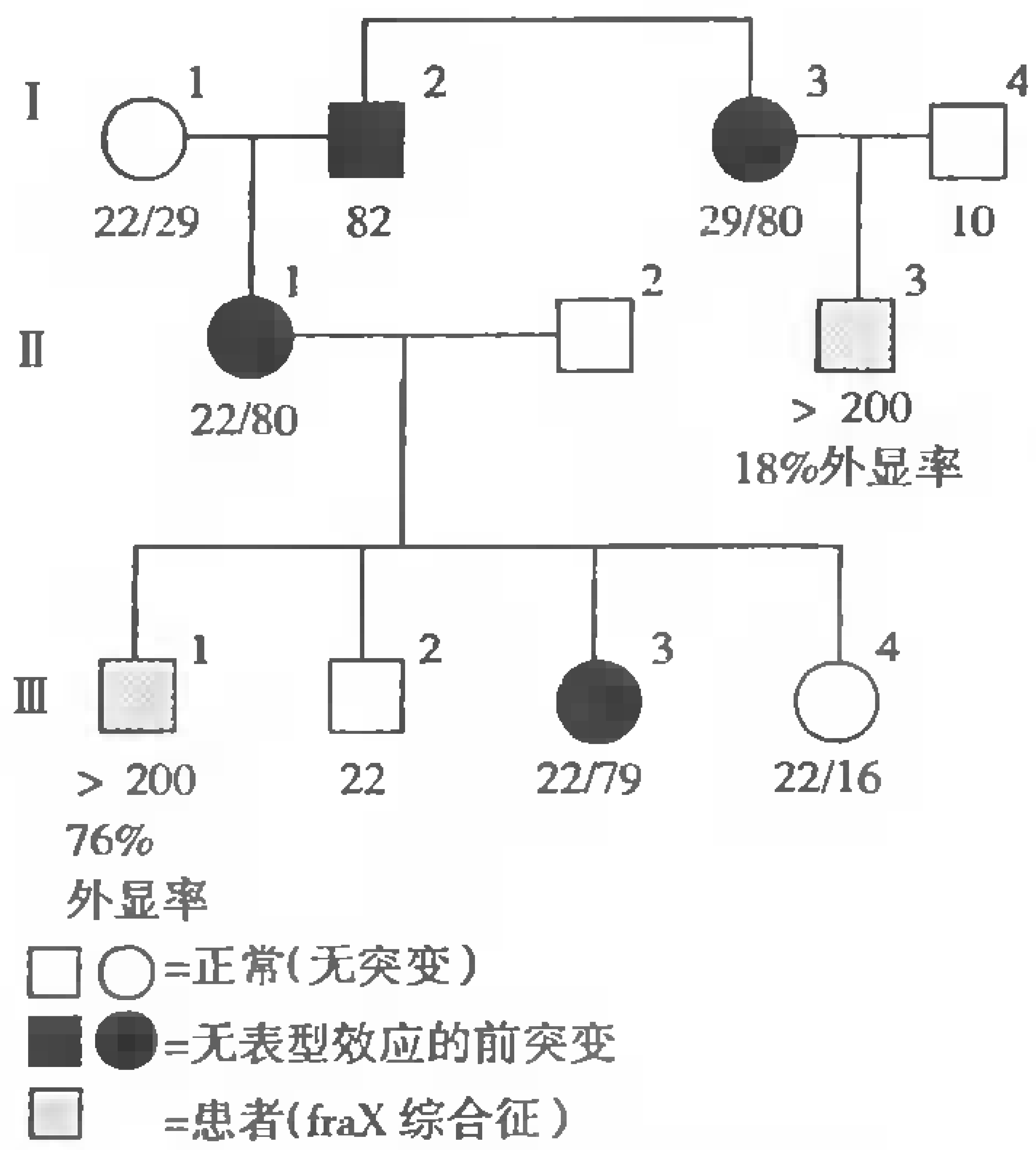


图 9—32 一例脆性 X 综合征的系谱

注：各成员下方数字表示$(CCG)_n$拷贝数

(3)FMR-1基因的致病机制研究发现，在 FMR-1 基因中，(CCG)n 拷贝数不同，但 mRNA 的含量仍是稳定正常的，但当拷贝数大于 200 时，FMR-1 的蛋白合成量显著下降。一项研究表明，拷贝数为 207 和 266 时，FMR-1 蛋白的含量只有正常的 20%和 12%；拷贝数为 285 时，FMR-1 蛋白几乎检测不到。进一步研究表明，(CCG)n 位于 5'—UT，当 FMR-1 的 mRNA5'—UT 处的(CCG)n 拷贝数大于 200 时，核糖体 40S 小亚基起始复合物则不能通过，即拷贝数的增加使翻译起始受阻。

这样，导致 FMR-1 蛋白的含量显著下降。FMR-1 蛋白是一种 RNA 结合蛋白，RNA 结合蛋白对转录产物的剪接、RNA 的转运、mRNA 的稳定性及翻译有重要的调节作用。在胎儿中枢神经系统发育过程中，许多处于增生和迁移状态的细胞中有 FMR-1 蛋白表达。该蛋白含量下降将影响皮质和边缘系统的发育，从而影响依赖于皮质和边缘系统的意向、学习和记忆行为等，表现为智力发育障碍。

第四节 染色体畸变携带者

染色体畸变携带者是指带有染色体结构畸变，但染色体物质的总量基本上仍为二倍体的表型正常的个体。包括易位携带者和倒位携带者两类。这些染色体畸变携带者虽然

表型正常，但在婚后可引起不育、流产、死产、新生儿死亡、先天性畸形和智力低下等。在不育与流产夫妇中，染色体畸变携带者占3%～6%。因此，为了防止染色体病患儿的出生，进行产前诊断并检出携带者具有重要意义。以下举例说明。

一、非同源染色体相互易位携带者

这种类型的易位携带者缺少两条正常的非同源染色体。而多了两条衍生染色体。如夫妇一方为2/5染色体平衡易位携带者，核型为:46，XX(XY)，t(2;5)(q21;q31)；根据配子形成中同源染色体节段相互配对的特性，在减数分裂前期Ⅰ时，易位的染色体和正常染色体联会，配对形成四射体(图9—33)；经过分离、交换、组合，理论上可形成18种配子，其中，仅有一种配子是正常的，一种是平衡易位，其余16种都是不平衡的；与正常配子受精后，一种为正常个体，一种为易位携带者，其余16种为单体、部分单体、三体、部分三体，可导致患胎流产、死胎或畸形(表9—1)。

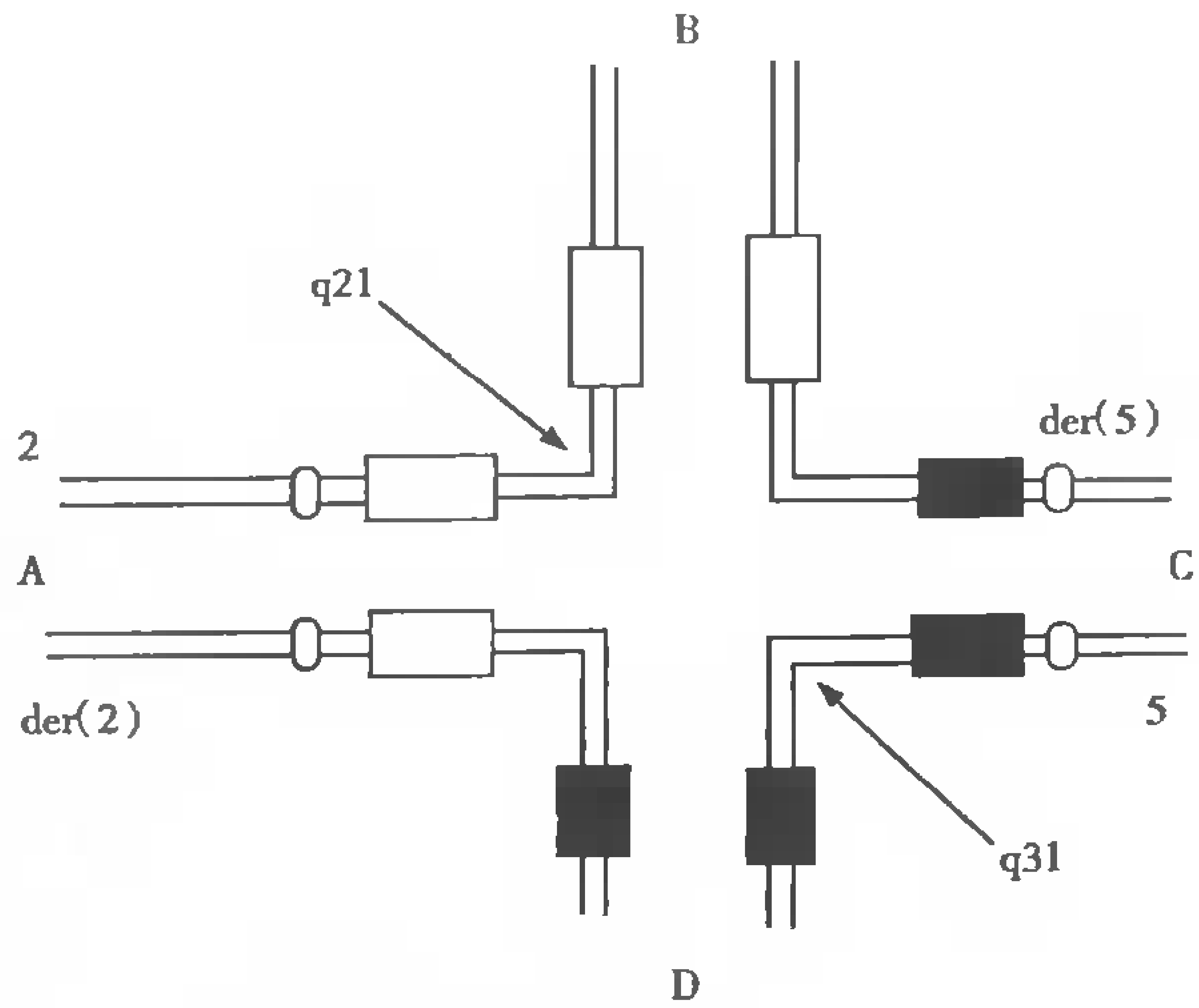


图9—33 相互易位染色体在中期Ⅰ形成四射体

表9—1 相互易位携带者产生的配子及与正常配子受精后的合子类型

分离类型		与正常配子受精后产生的合子类型
对位	AB CD	46，XX 或 XY
	AD CB	46，XX 或 XY，—2，—5，+der(2)，+der(5)，t(2;5)(q21;q31)
邻位1	AB CB	46，XX 或 XY，—5，+der(5)，t(2;5)(q21;q31)
	AD CD	46，XX 或 XY，—2，+der(2)，t(2;5)(q21;q31)
邻位2	AB AD	46，XX 或 XY，—5，+der(2)，t(2;5)(q21;q31)
	CB CD	46，XX 或 XY，—2，+der(5)，t(2;5)(q21;q31)
	* AB AB	46，XX 或 XY，+2，—5

续表

分离类型				与正常配子受精后产生的合子类型
		*CD	CD	46,XX 或 XY,-2,+5
		*CB	CB	46,XX 或 XY,2,-5,+2der(5),t(2;5)(q21;q31)
		*AD	AD	46,XX 或 XY,-2,-5+2der(2),t(2;5)(q21;q31)
3∶1	AB	CB	CD	47,XX 或 XY,+der(5),t(2;5)(q21;q31)
	AD			45,XX 或 XY,2,-5+der(2),+der(5),t(2;5),(q21;q31)
	CB	CD	AD	47,XX 或 XY,-2,+der(2),+der(5),t(2;5),(q21;q31)
	AB			45,XX 或 XY,-5
	CD	AD	AB	47,XX 或 XY,+der(2),t(2;5),(q21;q31)
	CB			45,XX 或 XY,-2,-5,+der(5),t(2;5),(q21;q31)
	AD	AB	CB	47,XX 或 XY,-5,+der(2),+der(5),t(2;5),(q21;q31)
	CD			45,XX 或 XY,-2

* 在着丝粒与互换点之间发生交换。

二、罗伯逊易位携带者

罗伯逊易位可分为两种:一种是同源易位,另一种是非同源易位。在同源易位,夫妇一方为5对同源染色体之一的同源染色体之间的罗伯逊易位携带者时,如45,XX(XY),-13,-13,+t(13q;13q),在配子形成中仅能产生两种配子,一种含两条13q,一种不含13号。这样的配子与正常配子受精后,将形成13三体或13单体的受精卵,13三体有严重的多发畸形,前已述及;13单体则不能成活,因此,这类携带者不可能生育正常子女,应劝其绝育。在非者同源易位,大妇一方为非同源罗伯逊易位携带者时,如45,XX(XY),-14,-21,+t(14q;21q),在其配子形成过程中,一条易位的染色体和两条正常的14号、21号染色体联会时形成三价体,经不同的分离方式,可形成6种不同的配子。受精后的6种可能合子中,一种正常,一种为易位携带者,一种为易位型21三体患者,另三种中的两种分别为14单体、21单体,一种为14q三体,这三种均是致死性的,于胚胎发育早期即流产(图9—34)。

三、倒位携带者

染色体倒位分为臂间倒位和臂内倒位。已报道臂间倒位有200多种,远多于臂内倒位,其中又以9号染色体的臂间倒位最常见,人群中发生率高达1%。

臂间倒位的携带者表型正常,但在配子形成的减数分裂过程中,根据配子形成中同源染色体的同源节段相互配对的规律,臂间倒位的染色体形成特有的倒位圈,经过在倒位圈内的交换,理论上可形成4种不同的配子,其与正常配子受精形成的4种受精卵,一种正常,一种为倒位携带者,另两种均为部分重复和部分缺失所致的部分单体和部分三体的患者。一般说来,倒位片段越短,重复利用缺失的部分则越长,受精卵正常发育的可能越小,

临床上表现为婚后不育、流产、死产的比例越高；反之，倒位片段越长，重复和缺失的部分则越短，受精卵正常发育的可能性越大，生出畸形儿的危险性相对较少。当然，这种危险性除与倒位片段长短有关外，还与缺失和重复片段上基因的致死效应有关。

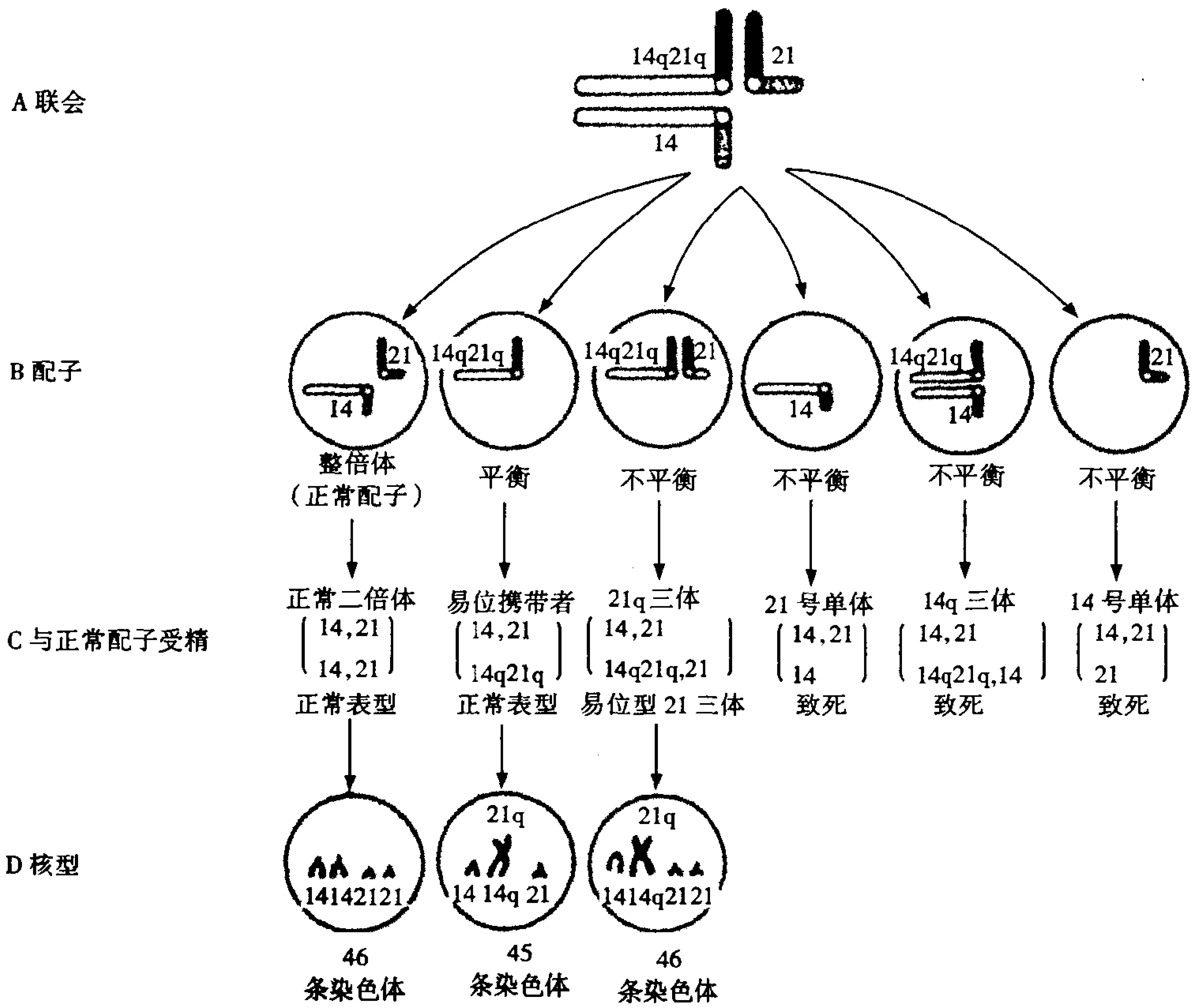


图 9—34 14/21 易位携带者的遗传效应

臂内倒位携带者在配子形成的减数分裂过程中也形成倒位圈，但由于形成的染色体结构重排不同，故与臂间倒位携带者相比有不同的遗传效应及与之相应的临床表现，此处不详述。

思 考 题

1. 何谓三体综合征？染色体不分离发生在减数分裂又不同时相会引起哪些遗传效应？

2. 简述罗伯逊易位携带者遗传效应。

3. 何谓脆性 X 染色体？简述脆性 X 综合征的遗传机理和临床特点。

（陈可夫）

第十章 遗传咨询和遗传病风险率的估算

知识要点

1. 遗传咨询的概念及步骤。
2. 遗传医生应具备的条件。
3. 遗传病的综合分析及处理。
4. 遗传病再发风险的估算。

第一节 遗传咨询

一、遗传咨询的概念

遗传咨询(genetic counseling),亦称遗传商谈。它是由咨询医生或从事医学遗传学的专业人员应用现代遗传学和现代医学的理论和技术,以咨询或商谈的形式解答遗传病人及其家属提出的有关问题。就该病的发病原因,遗传方式,诊断、治疗和预后,以及病人亲属发病风险和携带者风险等给予解答,并对询问者或亲属的婚姻与生育等问题提出建议和指导。遗传咨询是预防遗传病和提倡优生的重要措施之一,其最终目的是防止遗传病患儿出生,降低遗传病的发生率,提高人口先天素质。这无论对病人本人及其家庭,还是对社会都具有十分重要的意义。目前我国不少医院已增设了遗传咨询门诊,并有具有医学遗传学知识的专门人员接待就诊者。

二、遗传咨询的目的

遗传咨询的目的是通过遗传咨询,判别遗传病和非遗传性先天残疾,发现高危家系,高危孕妇,通过分析病因,预测患者家庭中有关成员的患病风险,携带者风险,以指导婚姻,指导生育。其最终目的是防止遗传病患儿出生,降低遗传病发病率,从而减轻家庭和社会的精神负担和经济负担,从根本上改善社会人口素质。

1. 对患者本人

提供可能的治疗,减轻其身体和精神痛苦。

2. 对患者家庭

分析其家庭成员的患病风险及携带者风险，提出婚育指导，防止患儿出生。

3. 对社会

采取各种遗传预防措施，宣传遗传预防知识，把遗传病预防变为群众的自觉行动，引起全社会的重视。

三、遗传咨询的对象

由于遗传学及优生学知识的普及，已有越来越多的青年男女及其他人员主动要求咨询，归纳起来主要有以下对象进行咨询：

(1)夫妇一方患有某种遗传病，需要给予生育指导；

(2)一结夫妇生了一个遗传病患儿，询问再发风险者；

(3)一对夫妇婚后多年不育或妻子出现不明原因的习惯性流产，要求从遗传学角度寻找不育或流产的原因；

(4)婚前或婚后了解到家属中有遗传病病人，担心子代是否也会患此遗传病；

(5)近亲婚配的夫妇，要求给予生育指导；

(6)家庭成员中得了病因不明的疑难杂症，要求肯定或排除遗传病的可能性；

(7)长期接触不良环境因素的婚龄和育龄青年男女，询问后代的健康情况；

(8)孕期接触不良环境因素，服药不当，病毒感染，较长时间持续高热和有慢性疾病的孕妇，询问胎儿的发育情况。

四、遗传咨询的步骤

根据咨询者所提出的问题要准确地回答，关键在于就诊者与医生密切合作，彼此间做到无拘束，无保留地交谈，咨询活动一般按如下步骤进行：

(一)确定诊断

明确诊断某一疾病是否为遗传病是遗传咨的第一步，也是最基本最重要的一个步骤。因为只有确定诊断，才能了解病因，预后与治疗，同时也为分析遗传方式与再发风险打下了基础。

遗传病的诊断方法主要依靠病史，临床体征和实验室及辅助性检查结果作出初步诊断。

1. 询问病史

按临床要求，详细询问病史。特别注意发病年龄，治疗情况及疗效。儿童患者应询问父母有无烟酒嗜好，母孕史(如不良环境因素接触史、病毒和寄生虫感染史，慢性病史和服药史等)，生育史和分娩史。特别要仔细询问婴儿死亡、死产和流产。因为这些情况对于判断是否为为遗传病非常重要。如果医生不提出，咨询者往往不会主动说明。

2. 询问家族史

在遗传病咨询中，最重要的是收集遗传学资料。因此，询问家族病史，并用统一的符号绘制一个准确完整的家系图非常重要。在绘家系图时符号必须正确，资料必须完整，即患者一级、二级亲属一定要绘出，而且人数、性别要准确。并注明所有成员的出生年月和患者发病年龄，最后必须注明家系图绘制时间。

3. 症状和体征检查

除系统检查外，还应检查与遗传有关的体征，如智商等。

4. 辅助检查

为了明确诊断需要作的一些必要检查。如生化、免疫、内分泌、超声、心电、脑电、肌电和 X 线检查等。

5. 遗传学检查

遗传学检查是为了确定遗传病的类型所作的检查。如染色体检查和基因诊断。

6. 明确诊断

根据病史和检查资料，明确诊断，要特别注意综合征的诊断。

(二)确定疾病的遗传方式，推算出预期的危险率

运用遗传学的基本原理和方法，判断是否为遗传病，如果是遗传病，要确定其类型(即单基因遗传病、多基因遗传病或染色体病)。遗传病的遗传方式和有关成员的基因型，估计再发风险，预测发病情况。

(三)提出对策和方法

综合分析各种资料，对患者提出可能的治疗，对可疑携带者作可能的检查，确定是否携带者，对迟发性患者作症状前诊断，对有关成员的结婚和生育提出指导性意见和建议。

(四)随访和扩大咨询

将咨询资料整理登记，入档以便进行随访。对高危家庭，要建立临护卡，并提出临护意见，通知病人所在的区和乡妇幼保健人员，进行临护。

五、遗传咨询的依据

一个明确的诊断是进行遗传咨询，作出准确分析的必要依据。要作到这一点，进行遗传学分析，并不是一件容易的事。需要根据临床症状和体征资料，家系资料，辅助检查和遗传学检查资料，进行综合分析，但有时仍然不能得出明确的结论，就必须查阅有关的文献资料。

第二节　遗传咨询医生应具备的条件

现在，由于遗传学及优生学知识的普及，已有越来越多的青年男女及其他人员对遗传

咨询的意义也有些了解，但是他们对其确切的含义和遗传咨询必须达到的目的却有不同的认识和理解。对患者与临床医生的一些调查资料表明，有些人认为遗传病无法治疗，遗传咨询只起精神治疗作用，另一些人认为遗传咨询仅对遗传病患者本人而言，最多联系到父母，而与家庭中其他成员无关等等。所有对遗传咨询的这些认识有正确的部分，但都不全面，距遗传咨询的目的要求还有很大差距，对遗传咨询的意义、范围、咨询医生的任务和应具备的能力缺乏全面的了解。因此对某些从事遗传咨询工作的医生来说，并没有能完成遗传咨询的认务。

遗传咨询是通过咨询的方式，可以告诉某种遗传病的可疑患者，及其家庭有关成员的遗传风险，以及这种遗传病的后果，转归和递概率，预防和改善疾病的方法。所以遗传咨询主要是预防遗传病的一种极重要的措施。为了达到这一目的，一个遗传咨询医生必须具备四个方面的能力。

一、咨 询 能 力

一个遗传医生，询问某个患者的病史或家族史时，要涉及到患者家庭许多有关成员的情况，尤其对尚未进行系统检查和治疗，而专门为咨询来就诊的家庭成员，掌握他们的心理状态和态度非常重要。因为要获得真实而可靠的资料，尤其是家系资料，在提问题时必须慎重，因为你希望知道的情况可能涉及到社会道德或伦理问题，使咨询者难以回答或不愿回答，所以提问题要策略，避免咨询者反感。遗传医生在提问或回答问题时，注意科学性和咨询的技巧性，要运用通俗语言，少用专业性语言，不要随便应用“白痴”等医学术语，也不要用“兔唇”、“狼咽”或其它恶刺激的语言来形容病人的特征。

经过详细询问和检查以后，如何把结果告诉咨询者，也是值得注意的问题，如果结果是严重的，首先考虑咨询者心理承受能力。尤其要避免一些“绝对”的答复。对风险估计更是如此。因为风险估计本来就是一个概率的概念，很难以绝对的“是”或“不是”来表示。实验室检查，也常常会出现误差。其次，要考虑你的答复会引起什么后果。例如夫妻关系，父母的内疚或指责，家庭其他成员对此是支持还是不能容忍。患病儿童受到重视或者被看作是一个难以忍受的负担而被遗弃。由以上种种情况，可以知道一个遗传咨询医生必须要具备咨询的技巧，所以有人说，遗传咨询不仅是医学科学和社会科学的问题，而且也是一种艺术。

二、诊 断 能 力

根据询问病史，临床检查和一些辅助检查资料，对患者的疾病作出明确的诊断，是遗传咨询非常重要的第一步工作。只有明确患者患的是什么病，才能考虑下一步如何处理。但是遗传病涉及到各科疾病，一个临床医生不可能对各科疾病都能检查和诊断。因此，遗传病的诊断需要各专科医生参加。但是每个专科医生对本专业的遗传病应具有熟练的诊断能力。对于非本专科的遗传病应请有关专科医生会诊或转到有关科进行诊断，然后根据诊断结果，进行分析和处理。

三、遗传分析能力

遗传分析是运用遗传学的基本原理和方法对遗传病患者及其家庭成员进行分析。首先确定是否为遗传病。如果是遗传病，就要确定其类型。如果是单基因遗传病还要确定其遗传方式，然后根据其遗传方式，进行家系分析，确定其家系中有关成员的基因型，进一步进行风险估计，并预测其子代患病风险。遗传咨询这项工作要求每一个遗传咨询医生必须作到这一点，否则起不到遗传预防的作用。因此，任何一个遗传咨询医生都必须有比较系统踏实的遗传学基础理论知识。否则无法胜任遗传咨询工作。

四、对遗传病人的处理能力

患者或患者家属通过遗传咨询，希望医生对咨询的结果能给以明确的答复和指导，这是他们的恳切愿望。但是只有通过正确的分析，才能作出正确的处理。承担以预防为日的的遗传咨询医生不仅要考虑如何处理患者本人，而更重要的是通过家系分析和再发风险估计，应该根据家系的全面情况，预测其家庭中每个有关成员及其子代患病风险，提出指导意见或建议。

对患者本人应提出可能治疗或心理治疗。对患者家庭所有成员应有全面的分析。如为可疑携带者，应作必要和可能的检查，以确定其是否为携带者。有些迟发性遗传病在未达发病年龄或未超过发病年龄，也应作可能的症状前诊断。对于肯定为家庭中正常成员，应该告诉他们，以解除其忧虑。由此可见，对遗传病患者的处理与非遗传性疾病的处理不同。对遗传病的处理除对患者本人进行处理外，更重要的是对患者家庭成员进行全面分析，对每个成员都要提出指导性意见或建议。这样才能达到预防遗传病的目的。

在遗传咨询中，遗传分析和外理结果密切联系，没有全面分析，就不可能进行正确处理。也就达不到遗传咨询的目的。

第三节　遗传病的综合分析

如果某一疾病与遗传的关系较密切时，那么我们根据什么来判断它们是什么遗传方式呢？其实，不论是常染色体显性遗传，隐性遗传还是 X 连锁遗传，它们都有各自的特点，现分别说明如下。

一、常染色体显性遗传病的综合分析

(1)该病一般经患者从上代传至下一代，故患者的双亲中，往往有一个是发病的。

(2)因为致病基因是少见的，一般频率为 0.01～0.001，所以二个显性致病基因碰在一起的可能性很小，因此，患者发病亲代，一般为杂合子，而不大可能是纯合子。如亲代为杂合子发病时，子女中发病的数目约占 1/2。但应注意，在小家系中此点不一定反映出

来。因为每次生育中，都由不同的精子和卵随机受精，由于生的子女数量少，所以容易出现统计偏差。如果把若干相似的小家系归纳在一起来分析，就可以看到近似 1/2 的比例，且男女患者的数量大致相等。

(3)系谱中，往往看到连续几代都有发病的患者。

(4)双亲无病时，子女中一般不发病。

二、常染色体隐性遗传病的综合分析

(1)患者的双亲往往外表正常，但是，他们都是携带者。

(2)患者的同胞中，发病者的数量约占 1/4，而且男女患者的机会均等。其外表正常的同胞中有 2/3 可能是携带者。应注意，隐性遗传病在小家系中，患者的比例往往偏高，这是由于都是具有隐性致病基因(外表正常)的夫妇，在他们未生过患儿前，一般未被注意或者不来医院就诊，往往是生下一个或二个以上患儿后才来就诊，所以，按此小家系计算，患者的比例数大都高于 1/4。因此，对这种选样偏倚造成的情况应该加予注意。

(3)此病在系谱中看不到连续几代的遗传，而且往往是散发的，所以，在整个系谱中，有时只有先证者本人是患者。

(4)近亲婚配时，其子女的发病率较高。

三、X 连锁隐性遗传病的综合分析

(1)患者多为男性，女性患者很少见。

(2)呈交叉遗传，即男性的致病基因只能传于女儿；男性的致病基因不可能由父亲传来，而是来自携带者的母亲，故一般为隔代发病。

(3)双亲无病时，子女中儿子可能发病，女儿不发病。由于此患儿的的致病基因来自携带者的母亲。一种情况是患儿母亲的致病基因来自其外祖父，因此，患儿的外祖父可能是患者，这时患儿的舅父就不是患者；另一种情况患儿母亲的致病基因是从其外祖母得来，这种情况下，患儿的舅父则可能发病。在这二种情况下，患儿的姨母都可能是携带者，所以，其姨表兄弟可能有发病的个体。因此，对男性发病者应特别询问其兄弟、外祖父、舅父、姨表兄弟等发病情况。

四、X 连锁显性遗传病的综合分析

(1)此病从上代传至下一代，故患者的双亲一般有一人是本病患者，双亲无病时，子女一般不发病。

(2)由于致病的显性基因位于 X 染色体上，所以，女性患者与正常男性婚配后，所生子女中，女儿和儿子发病机会各为 1/2。男性患者与正常女性婚配后，女儿全部都将发病，儿子都正常。

(3)女性患者多于男性患者，但症状上男性重于女性。

(4)往往看到连续几代的遗传。

第四节 遗传病风险率的估算

一、概 念

再发危险率(recurrent risk)的估计是遗传咨询的核心内容,也是遗传咨询门诊有别于一般医疗门诊的主要特点。再发危险率又称复发风险率,是指曾生育过一个或几个遗传病患儿,再生育该病患儿的概率。现在这一概念已经扩大到凡有信息可导致一对夫妇再生育患儿(包括第一胎)的概率,但这一情况 称患病风险较适当。再发风险一般用百分率(%)或比例(1/2,1/4……)来表示。风险率高低是相对的。一般认为 10%以上属高风险,5%～10%为中度风险,5%以下为低风险。也有人以 10%划界,认为 10%以下都属低风险。遗传病风险率的提法往往对咨询者造成不同的心理效应,如一 40 岁妇女来咨询生育先天愚型患儿的机会.如果你告诉她是 1%,她会认为很安全,风险小;但如果你的回答是,比年轻妇女高 10 倍,她就会同意不再生育或愿意进行产前诊断。

二、遗传病再发风险率的意义

再发风险估计是对患者家庭中有关成员患病风险和携带者风险进行预测。遗传医生正确推算出疾病再发风险后,有利于咨询者作出恰当的选择,更有利于防止遗传病患儿出生,降低遗传病的发生率,提高我国人口素质,减轻家庭和社会的负担。

三、再发风险估计率的方法

再发风险的估计一般遵循下列原则:染色体病和多基因病以其群众发病率为经验危险率,只有少数例外。单基因病则根据孟德尔规律作出现发风险估计,介绍如下。

(一)染色体病现再发风险的估计

染色体病一般均为散发性,其畸变主要发生在亲代生殖细胞的形成过程中,因此再发风险率实际上就是经验危险率或称群体发病率。临床上很少见到一个家庭中同时出现 2 个或 2 个以上染色体病患者。然而,也有一些例外的情况,如双亲之一为平衡易位携带者或嵌合体,子代就有较高的再发风险率。还有应注意的是大多数三体综合征的发生与母龄呈正相关,即随着母亲年龄增大,三体综合征的再发风险率也随之增大。

(二)单基因遗传病再发风险率的估计

单基因遗传病再发风险估计主要根据单基因遗传规律,基因的分离和组合比,结合概率论进行计算。主要是应用 Bayes 理论。

Bayes 理论：如果两个事件 C 和 D，C 事件比 D 事件发生的早，并且 D 事件的发生与 C 事件发生有关联。在发生了 C 事件的条件下，发生 D 事件的概率称为条件概率（conditonal probability）。所以条件概率的定义是 P(DIC)＝P(CD)/(PC)

Bayes 的理论应用四个概率。

(1)前概率(prior probability)：是按单基因遗传定律和家系分析所得出的概率。

(2)条件概率：主要根据三个范围确定，即患者表现型、子女表现型和实验数据。

(3)联合概率是前概率和条件概率的乘积。

(4)后概率(posterior probability)就是要计算的最后概率。

后概率＝某一事件的联合概率/各事件联合概率之和

例如：慢性进行性舞蹈病(Huntingtons chorea，Hc)，是一种常染色体显性遗传病，携带此基因的杂合子一般发病较迟，如咨询者父亲为 Hc 患者，母亲正常，则咨询者获得 Hc 基因的概率为 1/2，未获得 Hc 基因的概率亦为 1/2。这种从亲代是否患病推算出来的概率称为前概率。随着咨询者年龄的增长而不出现症状，表明他实际上获得 Hc 基因的概率日益减少，而未获得该 Hc 基因的概率则越来越大。据统计，本病于 30 岁前发病者约占 1/3。咨询者为 30 岁时，如果他携带有该患病基因，他尚有 2/3 的机会发病，而如果他未携带此基因，将不会发病，这种概率称为条件概率，此咨询者患 Hc 的总概率或者是后概率可计算如表 10－1。

表 10－1　慢性舞蹈病患者儿为 30 岁时为携带者的概率

	获得 Hc 基因的概率	未获得 Hc 基因的概率
前概率	1/2	1/2
条件概率(30 岁时)	1－0.33＝0.67	1
合并概率	1/2×0.67＝0.33	1/2×1＝0.5
后概率	0.33/0.33＋0.50＝0.40	0.50/0.33＋0.50＝0.60Hc
携带者风险	0.40	

从表 10－1 可以看出：由于咨询者 30 岁仍未表现症状，故他患 Hc 的风险由 50%降至 40%，如果他 40 岁仍未发病，他患 Hc 的风险还会降低。

四、常染色体显性遗传病的遗传分析和处理

(一)完全显性遗传病

完全显性遗传病的特点为：

(1)一般婴儿出生后或出生后不久即出现症状；

(2)外显率 100%；

(3)父母中必有一人为患者(一般按杂合体分析)；

(4)家庭成员中，非患者的子女中一般不会出现患者；

(5)Aa×aa 是最常见的婚配型。

例：下面是一个先天性肌强直者的家系。(图 10—1)

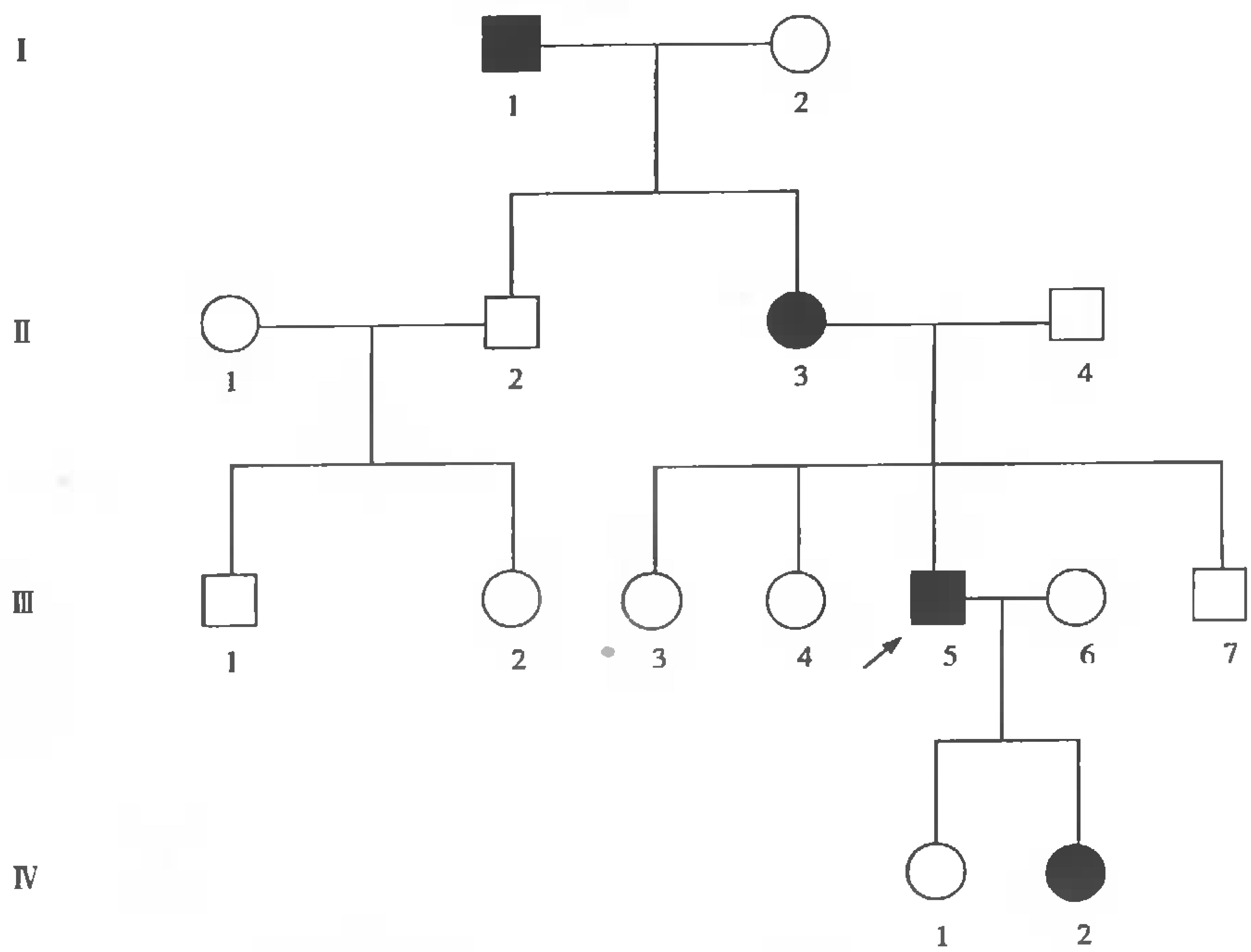


图 10—1 先天性肌强直患者家系

家系分析：

(1)先天性肌强直为常染色体显性遗传病，完全外显。

(2)该病比较少见，患者一般为杂合体。基因型 Mm。

(3)一般出生时或出生后不久发病。如果婴儿期不发病，以后不会再发病。

(4)成员基因型：患者Ⅰ1、Ⅱ3、Ⅲ5、Ⅳ2 基因型均为 Mm.。

非患者Ⅰ2、Ⅱ1、Ⅱ2、Ⅱ4、Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3、Ⅲ4、Ⅲ6、Ⅲ7、Ⅳ1 基因型均为 m m.。

处理意见：

(1)基因型为 mm 的成员均未携带致病基因，本人及其子女不会患病，咨询医生可以告诉他们，解除疑虑；

(2)Ⅰ1、Ⅱ3 基因型为 M m，虽然是患者，但由于年龄大，不可能再生育，可以不予监护。

(3)Ⅲ5 基因型为 Mm.，再生子女的患病风险为 50%。Ⅳ2 结婚后生育子女的患病风险也是 50%。

(二)不完全外显(不规则外显)遗传病

不完全外显遗传病有以下特点：

(1)确认为常染色体显性遗传病，但有些致病基因携带者表现型正常，并且不会再发病；

(2)咨询者(C)的父亲或母亲为患者,C 表型正常,但可能为致病基因携带者,其子女可能患病。因此,其家系中患者可能有隔代出现的现象。

例:下面是一个视网膜母细胞瘤患者家系(图 10—2)。

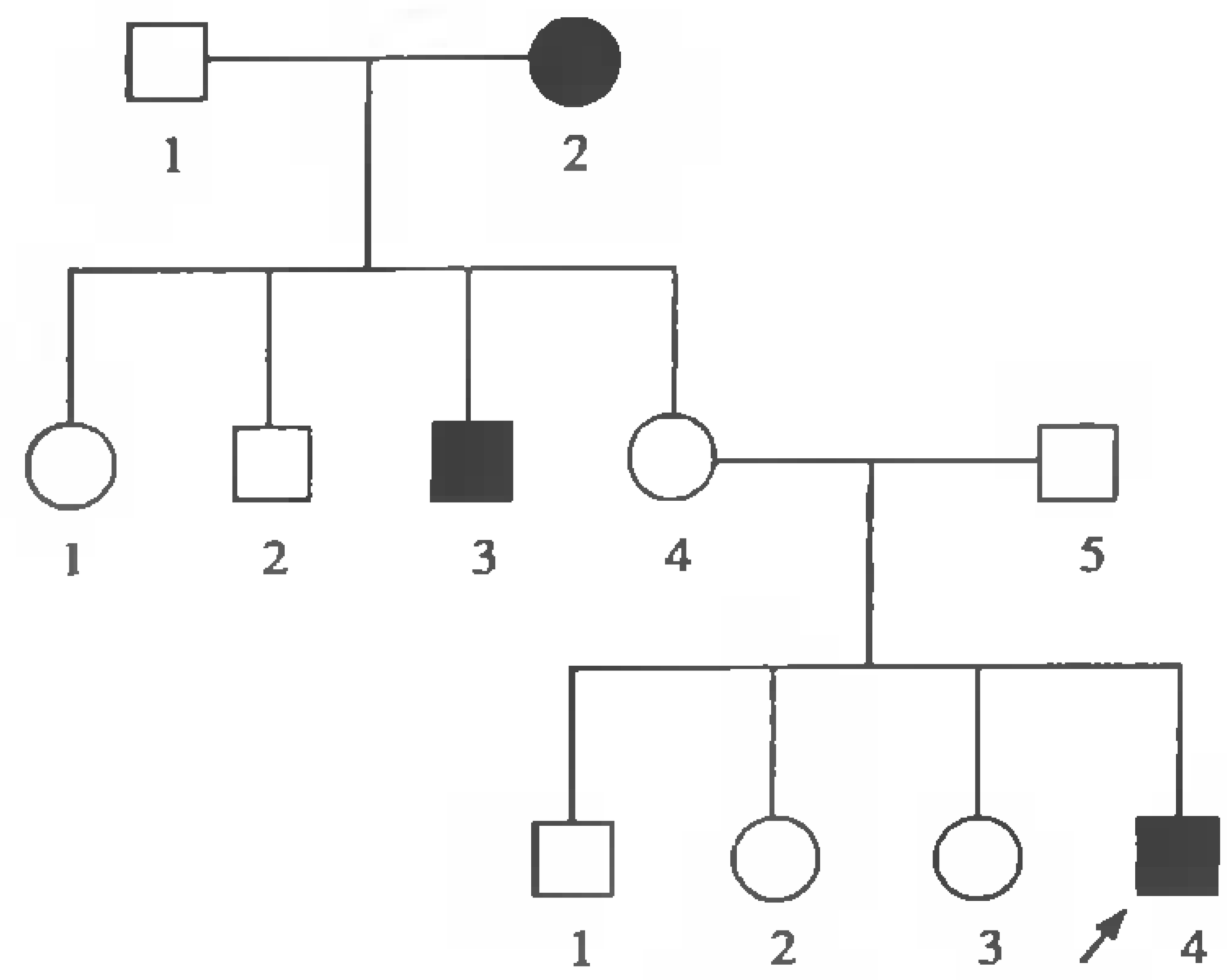


图 10—2　视网膜母细胞瘤患者家系

(1)视网膜母细胞瘤是常染色体显性遗传病,不完全外显,外显率 90%。

(2)患者一般为杂合体。基因型为 Rr。

(3)一般在幼儿期发病。

(4)Ⅰ2、Ⅱ3、Ⅲ4 为患者,基因型 Rr。

(5)Ⅰ1、Ⅱ5、基因型肯定为 rr。

(6)Ⅱ4 本人表现型虽然正常,但其母亲(Ⅰ2)为患者,且Ⅱ4 本人已生一患儿。因此,Ⅱ4 的基因型肯定是 Rr(致病基因携带者)。

(7)Ⅱ1、Ⅱ2 虽然表现型正常,但其母亲(Ⅰ2)是患者。因为本病为不完全外显,所以Ⅱ1 和Ⅱ2 是可疑携带者,基因型可能是 rr 或 Rr。按 Bayes 定律估计,他们是携带者的风险为 0.0409,其子女患病风险是 0.0409。

(8)Ⅱ4 是肯定携带者,其子女Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3 是可疑携带者,基因型可能是 Rr 或 rr。按 Bayes 定律计算,他们是携带者的风险是 0.0909。生患儿的风险是 0.0409。

处理意见:

(1)该家系中患者生患儿的风险为 0.45。所以患者不宜生育。

(2)Ⅱ1、Ⅱ2、Ⅲ1、Ⅲ2 和Ⅲ3 结婚后生患儿的风险是 0.0409,即 4.1%。可以生育,但孕后应作产前诊断。

(三)迟发性显性遗传病

迟发性显性遗传病有以下特点:

(1)婴儿出生时一般表现正常,但发育到一定年龄才发病。发病年龄可以在儿童、青年、中年期,有的甚至到 50 多岁才发病。

(2)患者一般为杂合体,有些病为完全外显,有些迟发性遗传病为不完全外显。如果是不完全外显迟发性遗传病,在处理时要把不完全显性和迟发性这两种情况都要估计在内。

(3)父母未患病,可能为杂合体,尚未发病,其子女可能接受其父亲(或母亲)的致病基因,成为致病基因携带者,不到发病年龄,未表现出症状。但其祖父母或外祖父母中必有患者。

例:下面为一个遗传性痉挛性共济失调(型)的家系(图 10—3)。

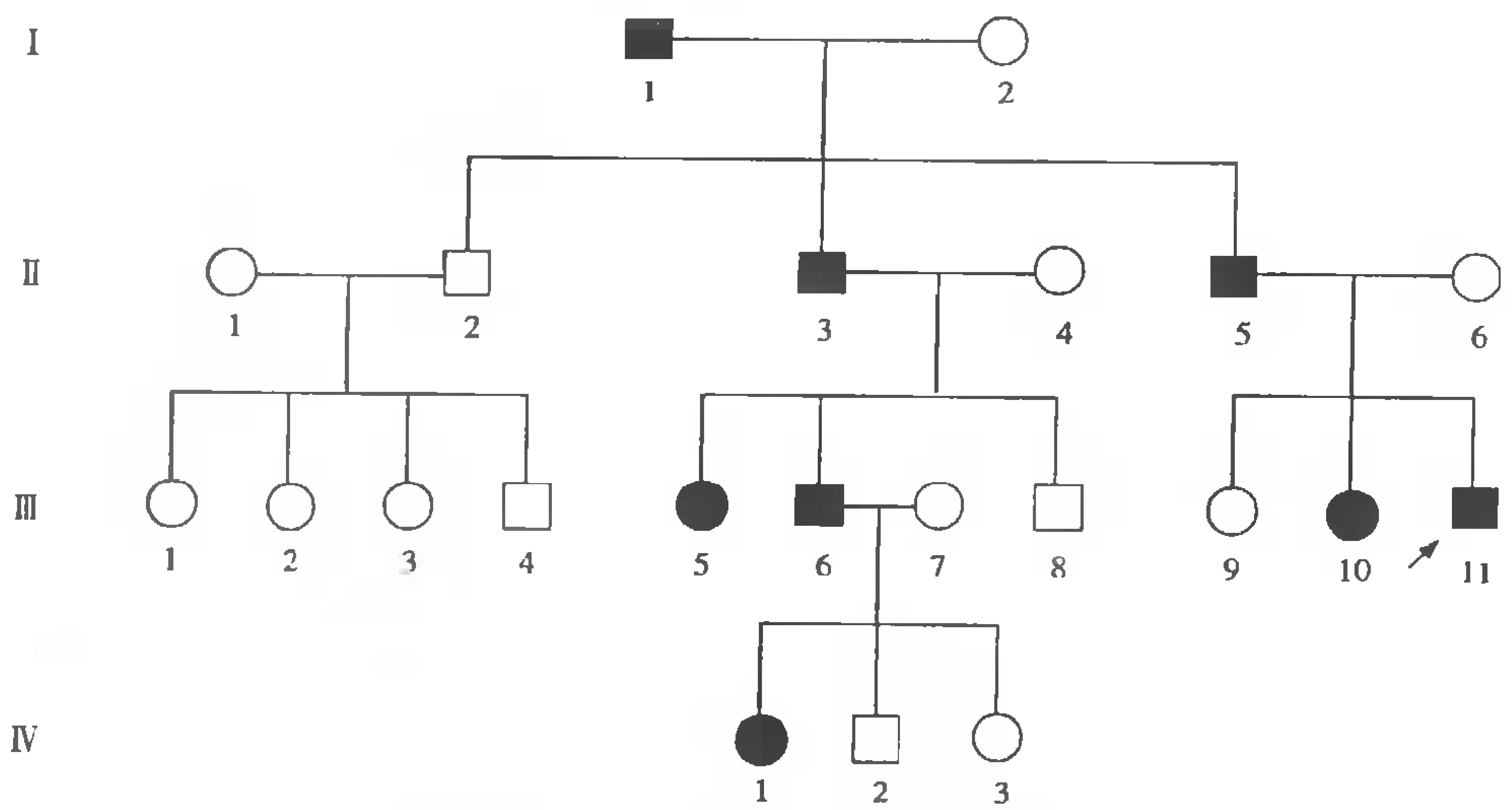


图 10—3 遗传性痉挛性共济失调患者家系

家系分析:

(1)本病为迟发性常染色体显性遗传。分析迟发性常染色体显性遗传病时,必须了解每个有关成员的年龄。

(2)Marie 共济失调 30 岁以前发病者为 10%,30~40 岁发病者为 90%,40 岁以后一般不会再发病。

(3)Ⅱ2 已 40 岁以上,尚未发病,说明他的基因型为 mm,一般不会再发病。Ⅱ2 的 3 个女儿和 1 个儿子也不会发病。

(4)Ⅲ8、Ⅲ9、Ⅳ2、Ⅳ3 都是可疑携带者(基因型可能是 Mm 或 mm)。Ⅲ8 25 岁,Ⅲ9 28 岁,Ⅳ2 12 岁,Ⅳ3 10 岁都没有超过发病年龄。按 Bayes 定律估计,他们是携带者的风险为 0.4737。

处理意见:

(1)一般患者均在未发病前结婚,病后致残。因此对可疑携带者作携带者检出非常重要。

(2)Ⅲ8、Ⅲ9、Ⅳ2 和Ⅳ3 是携带者风险很大(47.37%),因此应作携带者检出。如是携带者必然发病,应限制婚育。如不是携带者,可正常婚育。

五、常染色体隐性遗传病的遗传分析和处理

(一)有家族史的常染色体隐性遗传病

从理论上讲,遗传病一般都可能有家族史,但不是所有的遗传病患者的家庭都会出现

家族性。所以这里讲的有家族史的常染色体隐性遗传病是对某个家庭讲的，而不是对某种病讲的。有家族史是指一个家庭中某种常染色体隐性遗传病有两个或两个以上同病患者。这样的分类完全是为了便于家系分析。

有家族史的常染色体隐性遗传病的特点如下：

(1)确认为常染色体隐性遗传病；

(2)一个家系中至少有两个或两个以上的患者；

(3)常染色体隐性遗传病患者的双亲肯定是携带者。

例：下面是一个糖原沉积病Ⅰ型患者的家系(图10—4)。

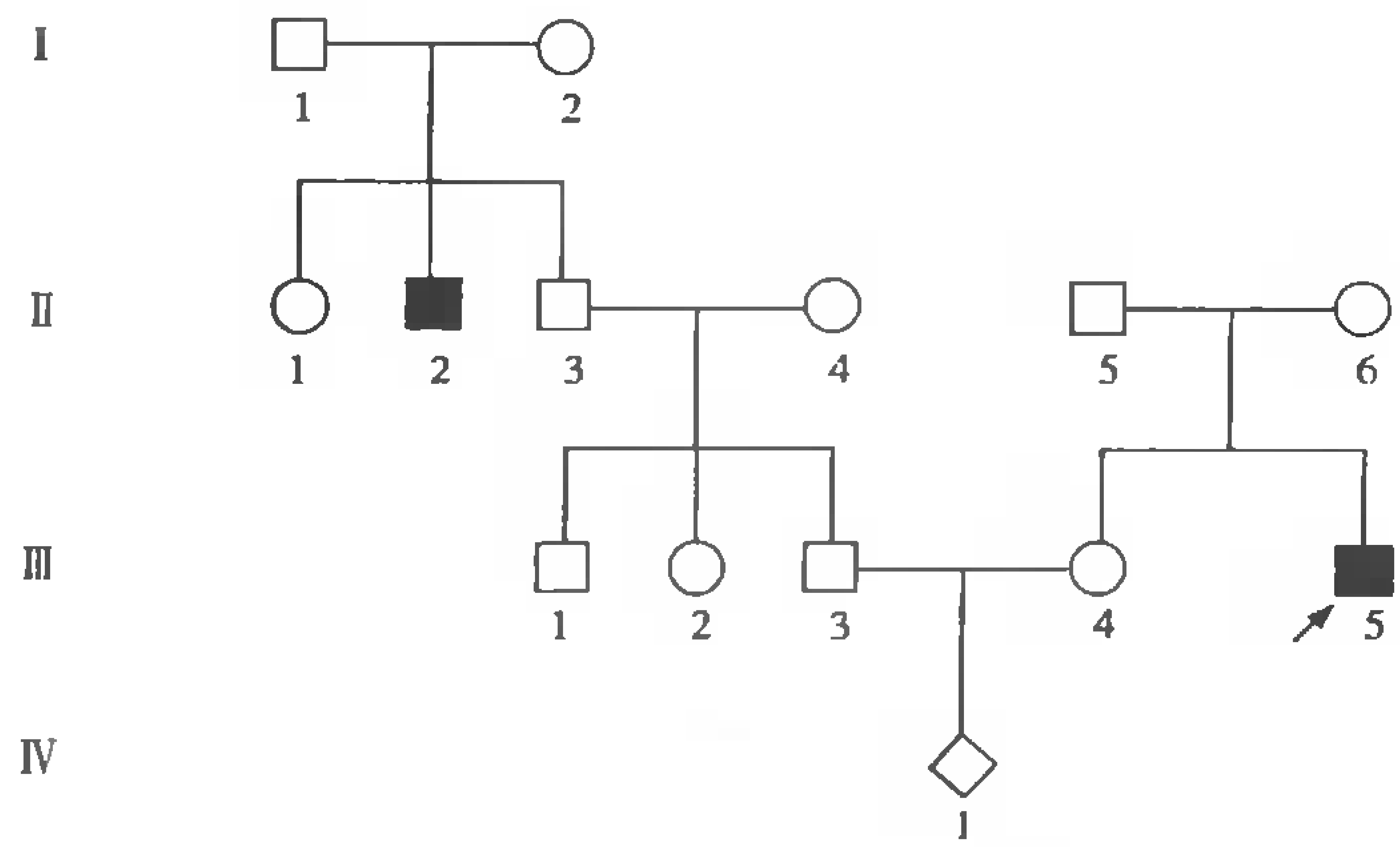


图10—4　糖原沉积病Ⅰ型患者家系

家系分析：

(1)糖原沉积病Ⅰ型是 常染色体隐性遗传。Ⅰ1、Ⅰ2、Ⅱ5、Ⅱ6肯定是携带者，基因型PP。

(2)Ⅱ1、Ⅱ3、Ⅲ4是 携带者风险为2/3。

(3)Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3是携带者的风险为1/3。

处理意见：

(1)因Ⅲ3是携带者的风险为1/3，Ⅲ4是携带者的风险为2/3。所以Ⅲ3和Ⅲ4生患儿的风险为$1/3\times2/3\times1/4=1/18=5.56\%$。风险比较小，可以怀孕，但怀孕后必须作产前诊断。

(2)Ⅲ1和Ⅲ2是携带者的风险为1/3＝0.33，因此选择配偶时应注意对方家系中必须是无同样病患者。并要避免近亲结婚。

(二)散发性的常染色体隐性遗传病

这里说的散发性常染色体隐性遗传病也是对一个家庭而言，不是指某种遗传病说的。因为同一种常染色体隐性遗传病可能表现出家族性，也可能是散发的。所以这样分法，也是为了便于家系分析。

常染色体隐性遗传散发病例的特点为：

(1)一个家系中仅出现一个患者。

(2)患者可能为突变引起,所以患者的双亲不一定是杂合体,但也不能完全排除他们是杂合体。

(3)可以根据杂合体频率,分析患者父母是杂合体的风险。

(4)如患者父母是近亲结婚,他们很可能是杂合体。

例 1:下面是一个高度近视患者的家系(图 10—5)。

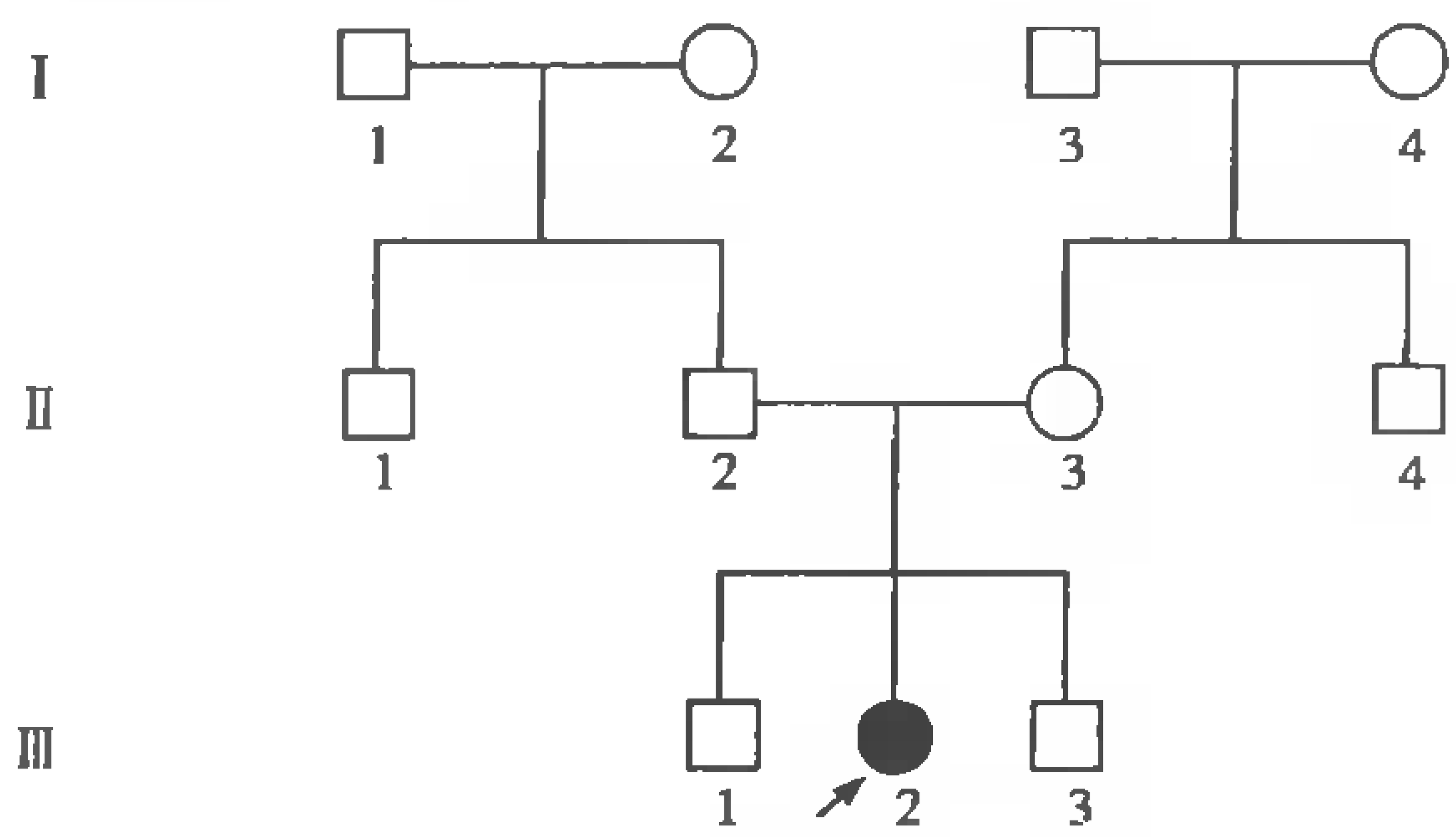


图 10—5 高度近视患者家系

家系分析:

(1)高度近视是常染色体隐性遗传病;

(2)上列家系中仅Ⅲ2 是患者,其一、二、三级亲属中均无患者。

(3)患者有两个正常兄弟,因此患者很可能是基因突变引起的。

(4)高度近视的群体发病率为 0.0072,基因频率为 0.0848,杂合体频率为 0.1552。Ⅱ2、Ⅱ3 均为杂合体的概率为 0.0240。

处理意见:

(1)Ⅲ2 是患者,基因型为 aa,选择配偶时,对方家系中必须无同病患者,并避免近亲结婚。

(2)Ⅲ1 和Ⅲ3 是杂合体的机率为 0.0776,可以随机婚配。

例 2:下面是一个肝豆核变性患者的近亲结婚家系(图 10—6)。

家系分析:

(1)肝豆状核变性是常染色体隐性遗传。

(2)Ⅲ1 和Ⅲ2 是姑表兄妹结婚。并已生一患儿。说明他们很可能都是杂合体,基因型为 Ww。

(3)Ⅳ1 是杂合体的风险是 2/3。

处理意见:

(1)患者在药物控制下,可以存活较长时间,达到婚育年龄。

(2)患者(Ⅳ2)选择婚配,必须对方家中无同类患者,并避免近亲结婚。

(3)Ⅳ1 是杂合体风险为 2/3,选择配偶时必须对方家系中无同类病患者,并避免近亲结婚。

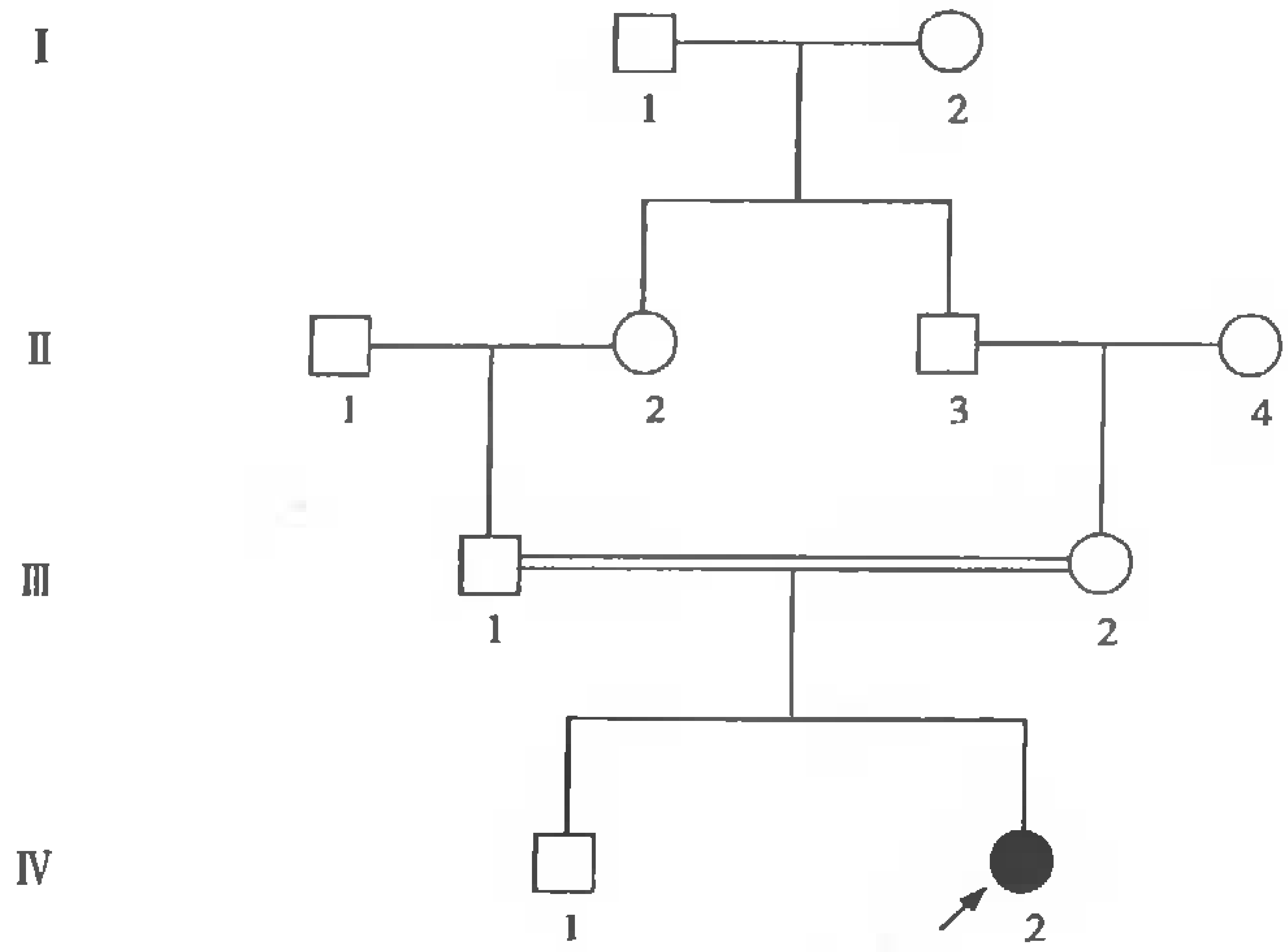


图 10－6　肝豆状核变性患者家系

(三)常染色体隐性遗传病的连代遗传

隐性遗传病患者(基因型 aa)与一个带有相相同致病基因的杂合体(Aa)结婚,其家系可能连代出现患者,与常染色体显性遗传相似,所以也称为拟显性遗传。

连代遗传有以下特点:

(1)男女双方之一必为患者,另一方为肯定携带者。

(2)其子女患病风险为 50%。

(3)在两代连续以后即显出隐性遗传的特征。

(4)患者一般多在同胞中出现,不在子女中出现。

例:下面是一个连代遗传的白化病患者家系(图 10－7)。

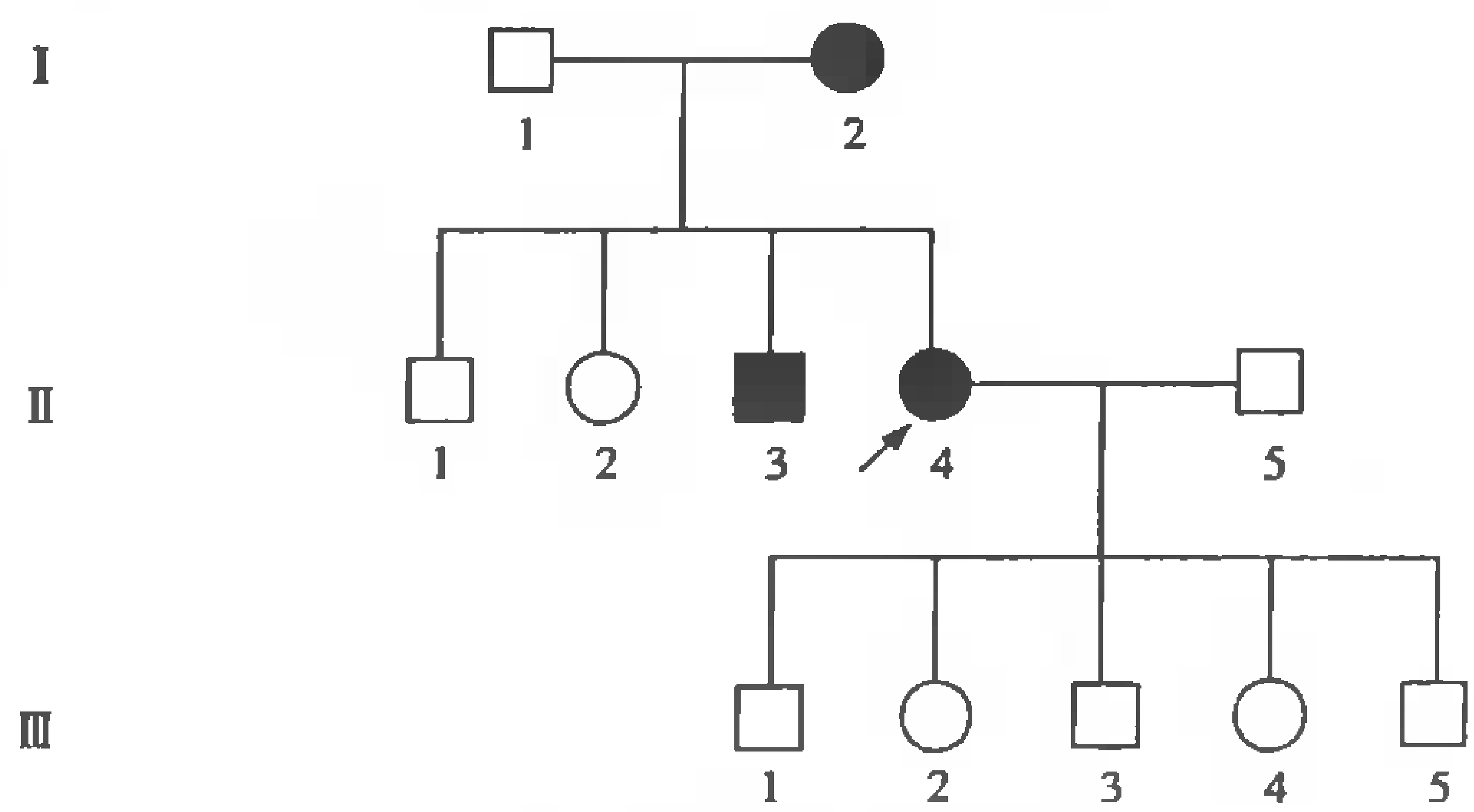


图 10－7　白化病患者连代遗传家系

家系分析:

(1) Ⅰ2 是患者,基因型 aa,Ⅰ1 是肯定杂合体,基因型 Aa。

(2) Ⅱ1 和Ⅱ2 也是杂合体,基因型 Aa。

(3)Ⅱ4 虽然是患者,但其 5 个孩子表现型均正常,这说明Ⅱ5 的基因型为 AA。他们的 5 个孩子Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3、Ⅲ4 和Ⅲ5 都是杂合体,基因型为 Aa。

处理意见:

Ⅱ1、Ⅱ2、Ⅲ1、Ⅲ2、Ⅲ3、Ⅲ4 和Ⅲ5 选择配偶时,对方家系中必须无白化病患者,并避免近亲结婚。

六、X 连锁遗传病的遗传分析和处理

(一)非致死性 X 连锁显性遗传病

致死性 X 连锁显性遗传病患者适合度为零,所以一般再发风险为突变率。在遗传预防方面可以不考虑。非致死性 X 连锁显性遗传病患者生存时间长,有生育能力,不同的非致死性 X 连锁显性遗传病有不同的适合度。

非致死性 X 连锁遗传病有以下特点:

(1)男性患者的女儿全为患者,儿子全不患病。

(2)女性杂合体患者的女儿和儿子患病风险各为其同性别同胞的 50%。

(3)女性纯合体患者的子女全为患者。

例:下面是一个遗传性慢性肾炎(耳-眼-肾综合征)患者家系(图 10—8)。

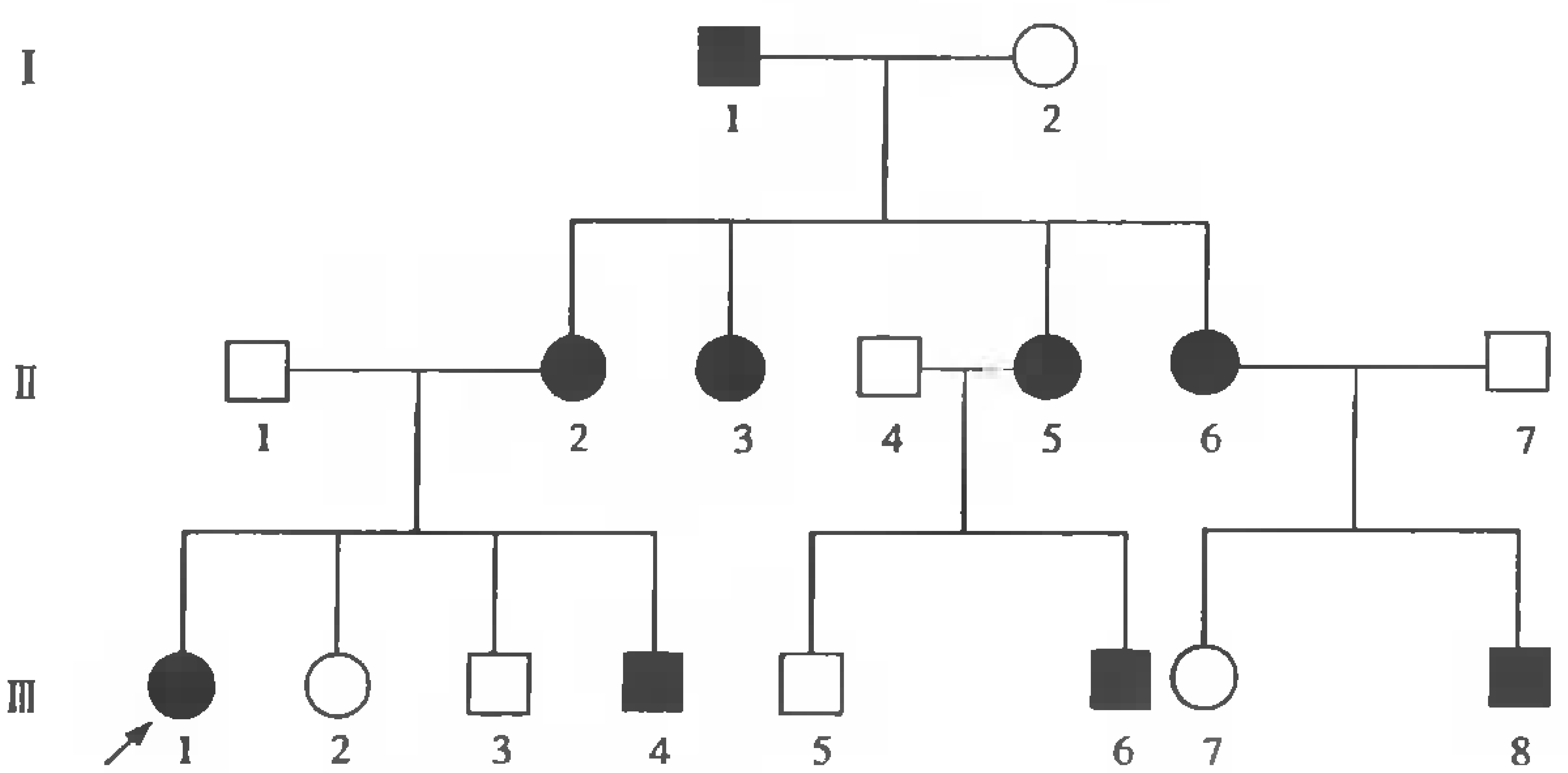


图 10—8 遗传性慢性肾炎患者家系

家系分析:

(1)Ⅰ1 为患者,基因型 X^AY,其女儿全为患者,基因型为 X^AX^A,儿子均正常,基因型为 X^aY

(2)Ⅲ1 为女性患者,基因型为 X^AX^a,其儿子和女儿患病风险各为其同性同胞的 50%。

(3)Ⅲ4、Ⅲ6 和Ⅲ8 为男性患者,基因型为 X^AY。其女儿全为患者,儿子均正常。

(4)Ⅲ2、Ⅲ3、Ⅲ5、Ⅲ7 均非患者,男性基因型 X^aY,女性基因型 X^aX^a。

处理意见:

(1)女性患者不宜婚育,因为其生男或生女患病风险很大(50%)。

(2)男性患者宜生男,不宜生女。

(3)非患者的子女一般不会患病,可正常婚育。

(二)X 连锁隐性遗传病

1. 非致死性 X 连锁隐性遗传病有以下特点:

(1)患者存活时间长,有生育能力。

(2)男性患者的女儿全为携带者(杂合体),儿子全部正常。

(3)女性携带者的致病基因传给儿子和女儿的机率各为其同性别同胞的 50%。

(4)男性患者的致病基因来源于母亲或由突变产生。

例:下面是一个寻常型鱼鳞癣患者的家系(图 10—9)。

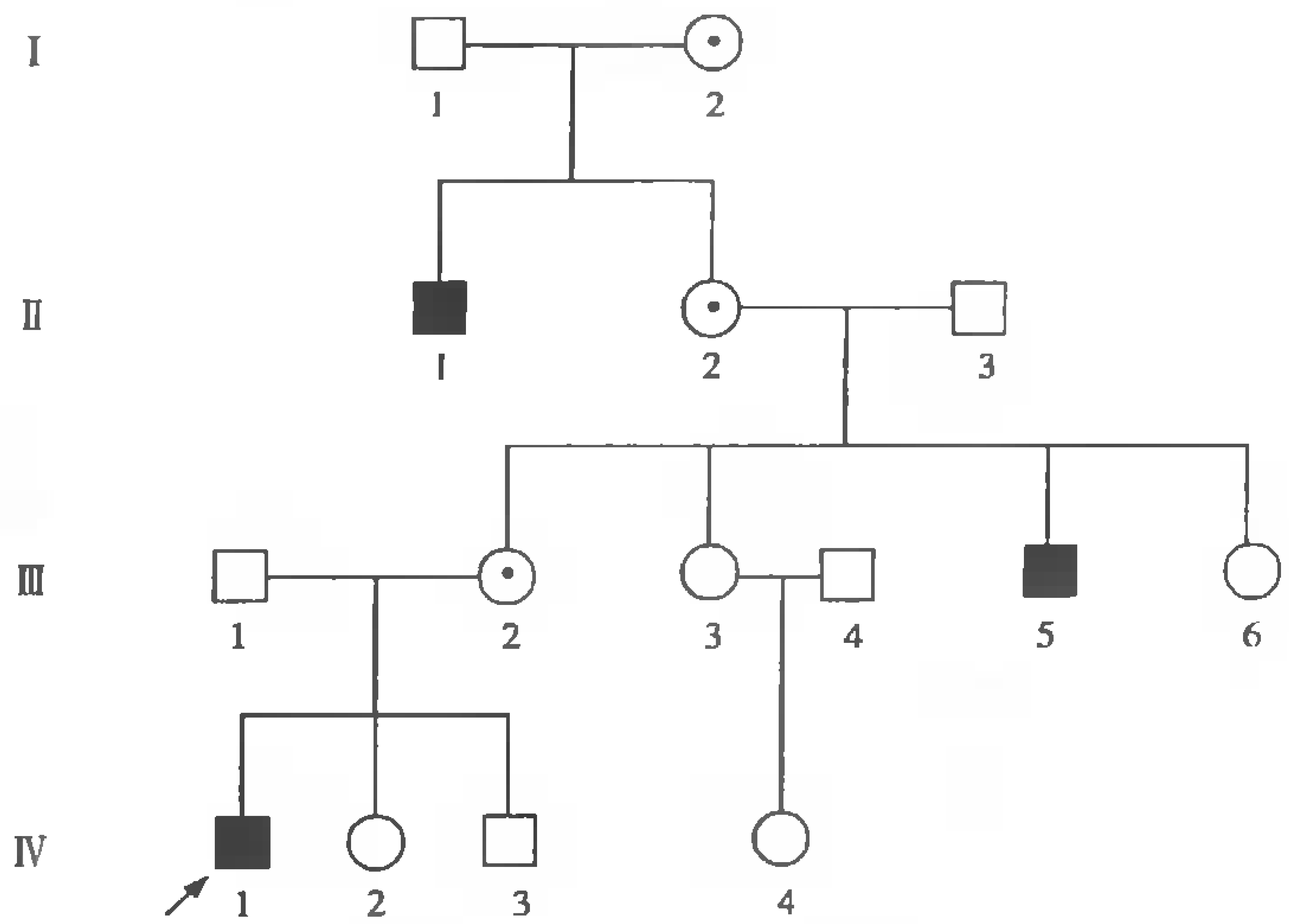


图 10—9 寻常型鱼鳞癣患者家系

家系分析:

(1)寻常型鱼鳞为非致死性连锁隐性遗传病。

(2) Ⅰ2 有一个儿子和一个外甥为患者,所以她是肯定携带者。

(3) Ⅱ2 和Ⅲ2 都有一个同胞兄弟是患者,并且都生一个患儿,所以二人均为肯定携带者。

(4) Ⅲ3、Ⅲ6、和Ⅳ2 的母亲为肯定携带者,因此,他们均为可疑携带者。

处理意见:

(1)患者Ⅱ1、Ⅲ5、和Ⅳ1 与正常妇女结婚,他们的儿子全部正常,女儿全为携带者,所以他们可以婚育。

(2)Ⅳ3 正常,可以正常婚育,其子女也不会发病。

(3)Ⅲ3、Ⅲ6 和Ⅳ2 是携带者的风险为 1/2,与正常男性结婚,生男孩为患者的风险为 1/8,生女孩为携带者的风险也是 1/8。

(4)Ⅳ4 是携带者的风险为 1/4,与正常男性结婚后,生男孩为患者的风险为 1/16,女孩为携带者的风险也是 1/16。

2. 致死性 X 连锁隐性遗传病

致死性 X 连锁隐性遗传病有以下特点:

(1)患者达不到生育年龄即死亡,即 f=0。

(2)女性杂合体可以存活,有生育能力,可把致病基因传给子代。传给女儿,女儿为携带者,传给儿子,儿子为患者。

(3)患者致病基因来源有二:一是女性携带者传递,二是由突变产生。

(4)该类遗传病一般有家族性。

(5)女性携带者致病基因传给儿子和女儿的机率各为同性别的 50%。

例:下面是一个假性肥大型肌营养不良患者的家系(图 10—10)。

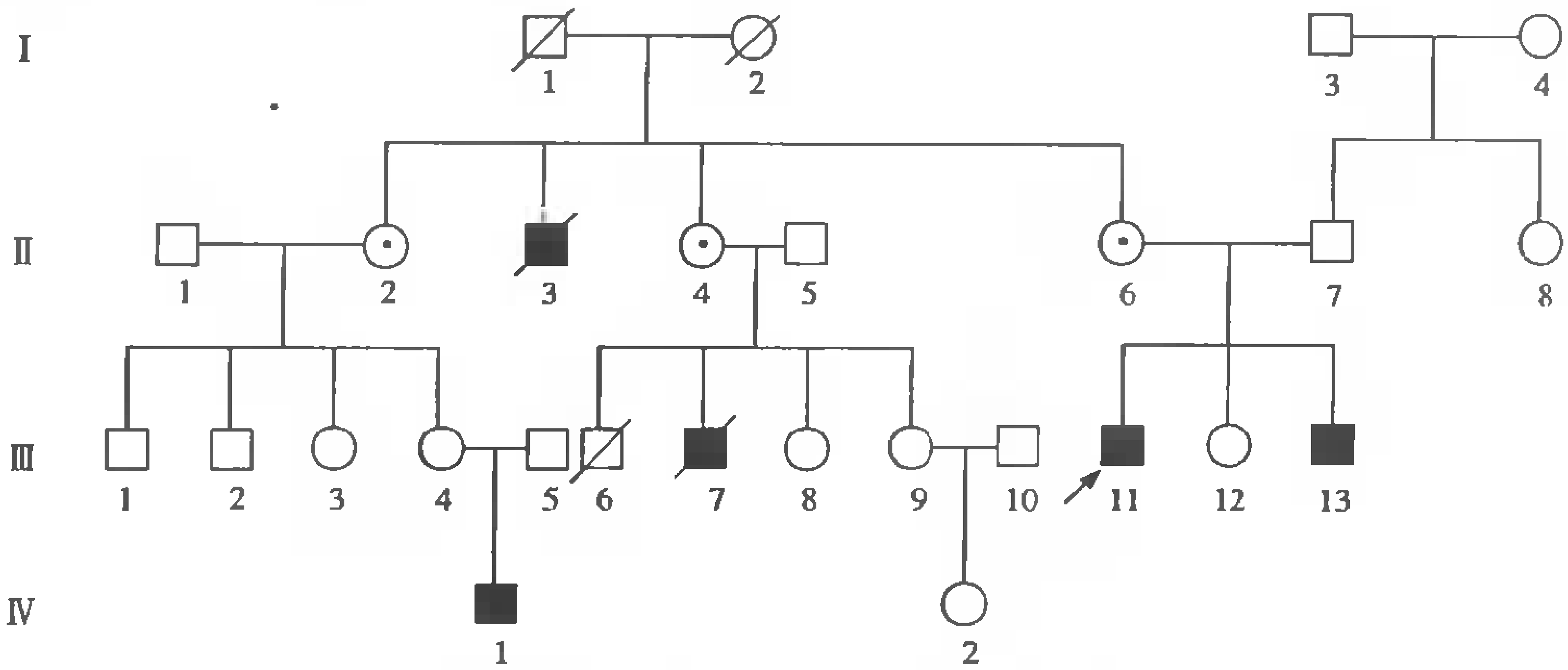


图 10—10 假性肥大型肌营养不良患者家系

家系分析:

(1)Ⅱ2 有一患病兄弟,其女儿生一患儿,所以Ⅱ2 是肯定携带者。

(2)Ⅱ4 有一患病兄弟,并生一患儿,也是肯定携带者。

(3)Ⅲ4 生一患儿,为肯定携带者。

(4)Ⅲ1 30 岁,Ⅲ2 25 岁,虽其母亲为肯定携带者,但其年龄已超过发病年龄,不会再发病。

(5)Ⅲ3、Ⅲ8、Ⅲ9 和Ⅲ12 都是可疑携带者,风险为 1/2。

处理意见:

(1)Ⅲ1 和Ⅲ2 不带致病基因,不会发病,可正常婚育。

(2)Ⅲ3、Ⅲ8、Ⅲ9 和Ⅲ12 需作携带者检出,如不是携带者,可正常婚育,如是携带者,结婚怀孕后必须作产前诊断。

(3)Ⅲ4 是肯定携带者,如再怀孕,必须作产前诊断。

3. 散发性 X 连锁性隐性遗传病例

散发性 X 连锁隐性遗传是指一个家庭来说的,就是说这种病在某个家庭中只出现一

个患者，所以说这种病是散发的。散发性 X 连锁遗传病例有以下特点：

(1)一个家系中仅出现一个患者，这个患者可能由亲代传递致病基因，也可能由突变产生。

(2)患者母亲只是可疑携带者。

例：下面是一个血友病患者家系(图 10－11)。

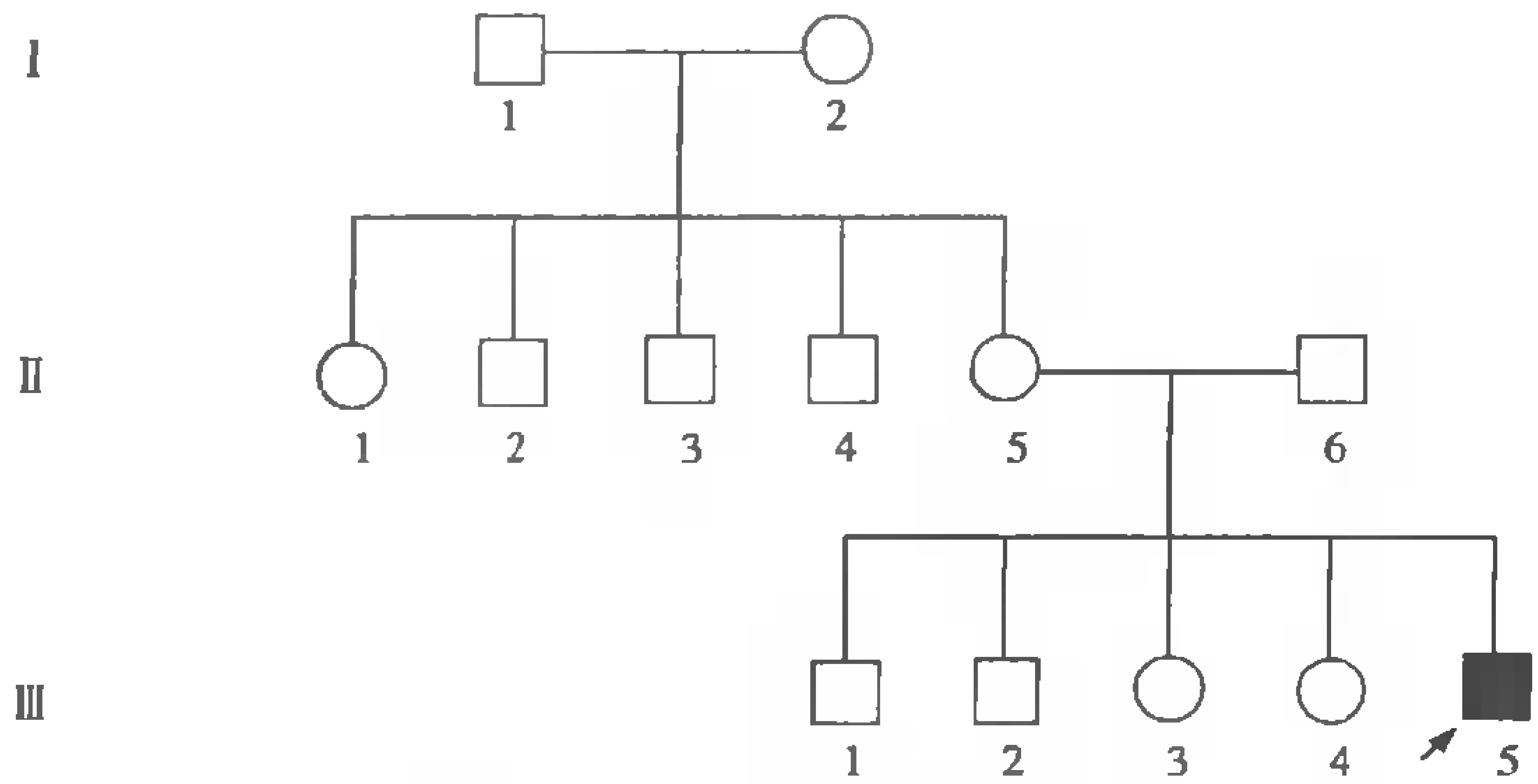


图 10－11　血友病 A 患者家系

家系分析：

(1)Ⅱ5 生 3 个男孩，其中有一患者，生 2 个女孩。Ⅱ5 有 3 个兄弟，均正常。因此，Ⅱ5是可疑携带者。

(2)Ⅱ5 是携带者风险为 0.2195。

(3)Ⅲ3 和Ⅲ4 是杂合体的风险为 0.1098。

处理意见：

Ⅲ1 和Ⅲ2 正常，可正常婚育。Ⅲ3 和Ⅲ4 是杂合体的风险为 10.98%，生男孩为患者的风险仅 2.7%，生女为携带者风险为 2.7%。所以可以婚育。

总之，遗传咨询必须进行家系分析，然后对该系中成员作不同处理，才能起到遗传咨询的作用。

(三)多基因病再显危险率的估计

多基因遗传病是遗传因素和环境因素共同作用所致，故不能像单基因遗传病那样通过分离律和自由组合率来确切地算出其再发风险率，而只能通过群体发病率和家系中受累者的多少来加以估计。多基因遗传病的发病还具有下列特点，即亲缘关系越近，再发风险率越大；家系中患病人数越多，再发风险率也越大。再有该病的遗传度高，一级亲属的再发风险率也越高。近年来，由于一些实用的多基因遗传数学模型的相继建立，加上电子计算机的逐步普及，使多基因遗传病再发风险率的估计更越准确。同时，由于对多基因遗传基础中主基因的研究逐步深入，可望对此类疾病的研究也进入分子水平。在不久的将来，对多基因遗传病再发风险率的估计必将会有较大的突破。

思 考 题

1. 什么是遗传咨询？遗传咨询的对象和步骤有哪些？

2. 说出遗传咨询医生应具备哪些条件？

3. 苯丙酮尿症是一种常染色体隐性遗传病，在中国人群中的发病率约为 1/16 900，携带者频率约为 1/65。一个人的侄子患苯丙酮尿症，这人如果和他的姑表妹结婚，所生子女中苯丙酮尿症的发病风险如何？他如果随机婚配，所生子女中的苯丙酮尿症的发病风险又如何？

4. 某一女性婚后已怀孕，因其两个舅舅都患假肥大型肌营养不良症（DMD），她担心自己的孩子也患这种病，所以到医院咨询门诊，要求给予生育指导。经调查她的家族后绘制的系谱如下，请问该妇女所怀孩子是保留下来还是终止妊娠？为什么？

（廖云姣）

第十一章

遗传病的诊断

知识要点

1 遗传病的临床诊断。

2 家系分析的意义和步骤。

3 遗传病的诊断方法。

遗传病的正确诊断是开展遗传咨询和防治工作的前提。遗传病的诊断原则也与一般疾病的诊断原则相一致，如首先通过病人的病史、症状、体征、实验室检查及其他辅助性器械检查来建立初步的临床诊断。但遗传病的诊断还有其自身的特点，它往往还需辅以遗传学的特殊诊断手段，如系谱分析、生化遗传学、细胞遗传学、分子遗传学等遗传学分析，从而进一步确定该病可能的遗传方式，以作出明确的诊断。目前，对遗传学的诊断，一般常按下述方法和步骤进行。

第一节　遗传病的临床诊断

一、症状与体征检查

遗传病是由遗传因素引起的，它是一类疾病，在临床诊断上与其他疾病的诊断要求和步骤是相同的。首先根据症状和体征进行诊断。但遗传病的诊断也有它的特点，就是要特别注意家族病史、发病年龄等。但遗传病又有其本身特异症候群，为诊断提供初步线索。如患儿有智力发育不全伴有特殊腐臭尿液提示苯酮尿症；智力发育不全伴有白内障，肝硬化等提示半乳糖血症；智力低下，伴有眼距宽、眼裂小、外眼角上斜等可考虑先天愚型；智力发育不全伴有生长发育迟缓、五官、四肢、内脏等方面的畸形提示可能为常染色体病；若有性腺发育不全或有生殖能力下降、继发性闭经、行为异常的可疑为性染色体病。

由于大多数遗传病在婴儿或儿童期即可有体征和症状表现，故除观察外貌特征外，还应注意身体发育快慢、体重增长速度、智力增进情况、性器官及第二性征发育状态、肌张力强弱以及啼哭声是否异常等。

应当指出，由于遗传病普通存在遗传异质性，若欲作出病因诊断，单凭症状和体征资

料是很困难的，因此必须加强实验室检验和辅助器械检查才能提高遗传病的诊断水平。

二、询问病史

病史采集是一项非常重要的基础工作，它关系到疾病诊断的正确与否。由于遗传病多有家族聚集现象，因此在采集病史时，除一般按病史采集方法进行外，应着重了解病人的家族史、婚姻史及生育史。

(1)家族史：采集家族史时应特别注意因患者和代诉人由于文化程度、记忆能力、思维能力、判断能力及精神状态而使症状、体征的描述不够准确或不全面，或因患者或代诉人提供假材料等会影响家族史材料的准确性。

(2)婚姻史：着重了解婚龄、次数、配偶健康状况以及是否近亲婚配。

(3)生育史：着重询问生育年龄、子女数目及健康状况，有无流产、死产和早产史，如有新生儿死亡或患儿，则除询问父母及家庭成员上述情况外，还应了解患儿有无产伤、窒息，妊娠早期有无患病毒性疾病和接触过致畸因素，如服过致畸药或接触过电离辐射或化学物质史。

第二节 家系分析

一、家系分析的概念

家系分析是遗传病诊断的一个非常重要的方法。家系分析指根据先证者线索追溯家庭成员发病情况闭幕式材料绘制成系谱进行分析，进行家系调查时要广泛全面，不仅是患病个体，而且家系中的所有正常个体也应绘上，对于已死亡个体，应着重弄清是否患有此病，并绘上。再根据遗传学的理论，对一个家系中成员的基因型及基因传递规律进行分析，预测子代各种基因型频率，估计风险。在单基因遗传病中，家系分析应用的主要遗传规律是分离定律、连锁遗传定律和家庭法则。

二、家系分析的意义

通过家系调查方法，不仅对确定患者的疾病是否属于遗传病，而且有助于区分单基因和多基因病，以及属于哪一种遗传方式，有助于区分某些表型相似的遗传病以及由于遗传异质性而出现的不同遗传方式。预测子女的基因型和表现型频率，估计再发风险，指导婚育，降低遗传病发病率。

三、家系分析的步骤

(1)首先明确某种病是否为遗传病。

(2)如果是遗传病，进而确定遗传病的类型，即该病是单基因遗传病还是多基因遗传

病，还是染色体病。如果不知道该属于哪一类遗传病，可以根据家系图作出初步判断，或者查阅有关文献资料。

(3)如果是单基因遗传病，要进一步确定该病的遗传方式。只有知道了遗传方式，才能确定每个成员的基因型。有些遗传病有遗传异质性或拟表型，在分析家系时，要查阅有关资料。

(4)根据遗传方式，确定家系中每个成员的基因型。

(5)按理论，估计可疑杂合体风险及其子女发病风险。

(6)对家系中每个成员提出处理意见。

第三节 遗传学检查

一、染色体检查

染色体检查(karryatype analysis)亦称核型分析。它是较早应用于遗传病诊断的辅助手段。目前随着显带技术的应用及高分辨染色体显带技术的出现和改进，能更准确地判断和发现更多的染色体数目和结构异常综合征，还可以发现新的微畸变综合征，因而该方法是确诊染色体病的主要方法。但是在临床应用上，进行染色体分析的指针很难掌握，因此异常核型的检出率常常较低，造成人力和物力的浪费，但控制过严可能使一些阳性病例漏诊。另外值得注意的是，染色体检查应结合临床表现进行分析才能得出正确的诊断。

染色体检查标本的来源，主要取自外周血、绒毛、羊水中脱落细胞和脐血、皮肤等各种组织。

染色体检查的指针：有明显的智力发育不全；生长迟缓或伴有其他先天畸形者；夫妇之一有染色体异常，如平衡结构重排、嵌合体等；家族中已有染色体异常或先天畸形个体；多发流产妇女及其丈夫；原发性闭经和女性不育者；无精子症男子和男性不育症；两性内外生殖器畸形；疑为先天愚型的患儿及其父母；原因不明的智力低下伴有大耳、大睾丸和多动症者；35 岁以上的高龄孕妇。

二、性染色质检查

性染色质的检查是染色体检查的一种辅助方法，它是从口腔颊部粘膜或阴道粘膜上刮取脱落的上皮细胞，也可用羊水细胞涂片、固定、染色后进行 X 染色质观察；也可用荧光染料(如盐酸喹吖因)染色后进行 Y 染色质(荧光小体)的观察。这些对性染色体异常引起的疾病和两性畸形的诊断有一定的意义。

三、代谢产物的检查

酶缺陷导致一系列生化代谢紊乱，从而使代谢中间产物、底物、最终产物或旁路代谢产物发生变化。因此检测某些代谢产物的质和量的改变，可间接反映酶的变化而作出诊

断。例如疑为苯酮尿症者，可检测血清苯丙氨酸或尿中苯乙酸浓度；粘多糖病可测定尿中硫酸皮肤素、硫酸乙酰肝素；DMD 可检测血清中磷酸肌酸激酶活性作出诊断等。

四、酶和蛋白质分析

基因突变引起的单基因病主要是特定的酶和蛋白质的质和量改变的结果；因此，对酶活性的改变和蛋白质含量测定是确诊某些单基因病的主要方法。随着生化检测技术的不断进步，还可对酶和蛋白质的结构变异型作出鉴定。检测酶和蛋白质的材料主要来源于血液和特定的组织、细胞，如肝细胞、皮肤成纤维细胞、肾、肠粘膜细胞等。但应注意，一种酶缺乏不一定在所有组织上都能检出，例如苯丙氨酸羟化酶必须用肝活检，而在血细胞中无法得到。

五、基因诊断

基因诊断是分子生物学方法在 DNA 水平或 RNA 水平对某一基因进行分析，从而对特定的疾病进行诊断。基因诊断始于 1978 年，Bostein 首先将限制性片段长度多态性(RFLP)用于基因诊断，从而揭开了基因诊断的序幕。基因诊断不仅可以明确指出个体是否患病、存在基因缺陷并揭示基因状态，而且可以对表型正常的携带者、对某种疾病的易感者作出诊断和预测。与传统诊断方法相比，基因诊断有如下特点：针对直接病因诊断；特异性强，灵敏度高；适应性强，诊断范围广；目的基因无组织和发育特异性。

目前发现人类遗传病有 8 162 种，近十几年来，飞速发展的重组 DNA 技术给遗传病的早期诊断(症状前和出生前)带来了福音，提供了从 DNA 水平对遗传病进行基因诊断的手段。但基因诊断中，有一点要说明：由于基因突变的类型多种多样，除了缺失、插入、倒位、动态突变和一些高发的点突变可以通过基因分析直接检测，在临床上可进行诊断之外，大多数基因突变需要繁琐的分析才能确定突变，一般难以直接检测，因此基因诊断在临床上的应用主要是产前诊断(以先证者为线索)。

(一)基因诊断的原理

互补的 DNA 单链能够在一定条件下结合成双链，即能够进行杂交。这种结合是特异的，即严格按照碱基互补的原则进行，它不仅能在 DNA 和 DNA 之间进行，也能在 DNA 和 RNA 之间进行。因此，当用一段已知基因的核酸序列作为探针，与变性后的单链基因组 DNA 接触时，如果两者的碱基完全配对，它们即互补地结合成双链，从而表明被测基因组 DNA 中含有已知的基因序列。由此可见，进行基因检测有两个必要的条件，一是必需有特异的 DNA 探针；二是必需有基因组 DNA。当两者都变性呈单链状态时，就能进行分子杂交。

(二)目前常用基因诊断技术

1. *限制性片段长度多态性*(restriction fragment length polymorphism，RFLP)

人群中不同个体基因的核苷酸序列存在差异，称为 DNA 多态性。DNA 顺序上发生

变化而出现或丢失某一限制性内切酶位点，使酶切产生的片段长度和数量发生变化称为RFLP。任何一个基因内切大片段的缺失、插入以及基因重排，即使不影响到限制性内切酶位点的丢失或获得，也很可能引起限制性内切酶图谱的变化，使限制性酶切片段的大小和数量发生变化，这种多态性如在某一家系中与某一致病基因连锁，就是一个很有用的遗传标记，用来进行基因诊断，操作一般都用 Southern 印迹法。

当细胞的基因组 DNA 用特定的内切酶如 Eco RⅠ切割时，凡有 GAATTC 的地方都被切开，得到许多长度一定但互不相等的片段，需要分析、分离的基因或 DNA 片段就在其中某一特定的的片段上。然而许多长短不同的 DNA 片段混合在一起是很难分析的。因此首先必需将它们按大小（长短）分离开来，这可借助凝胶电泳来完成。在电泳时，分子量愈小的片段的迁移愈快，愈大的片段愈慢。因此，在电泳结束时可以获得一个由大到小连续的带谱（smear），而由许多细胞基因组得来的某一特定片段，因其长度相同将处于同一位置，有利于检出。但凝胶易碎且操作不便。英国科学家 Southern 首创印迹法克服了上述困难（图 11—1）。Southern 印迹法（Southern blot）的基本原理是：硝酸纤维膜或尼龙滤膜对单链 DNA 的吸附能力很强，当电泳后凝胶经过 DNA 变性处理，覆以上述滤膜，再于其上方压上多层干燥的吸水纸，借助它对深盐溶液的上吸作用，凝胶上的单链 DNA 将转移到滤膜上。转移是原位的，即 DNA 片段的位置保持不变。转移结束后，经过 80℃ 烘烤的 DNA，将原位地固定于膜上。

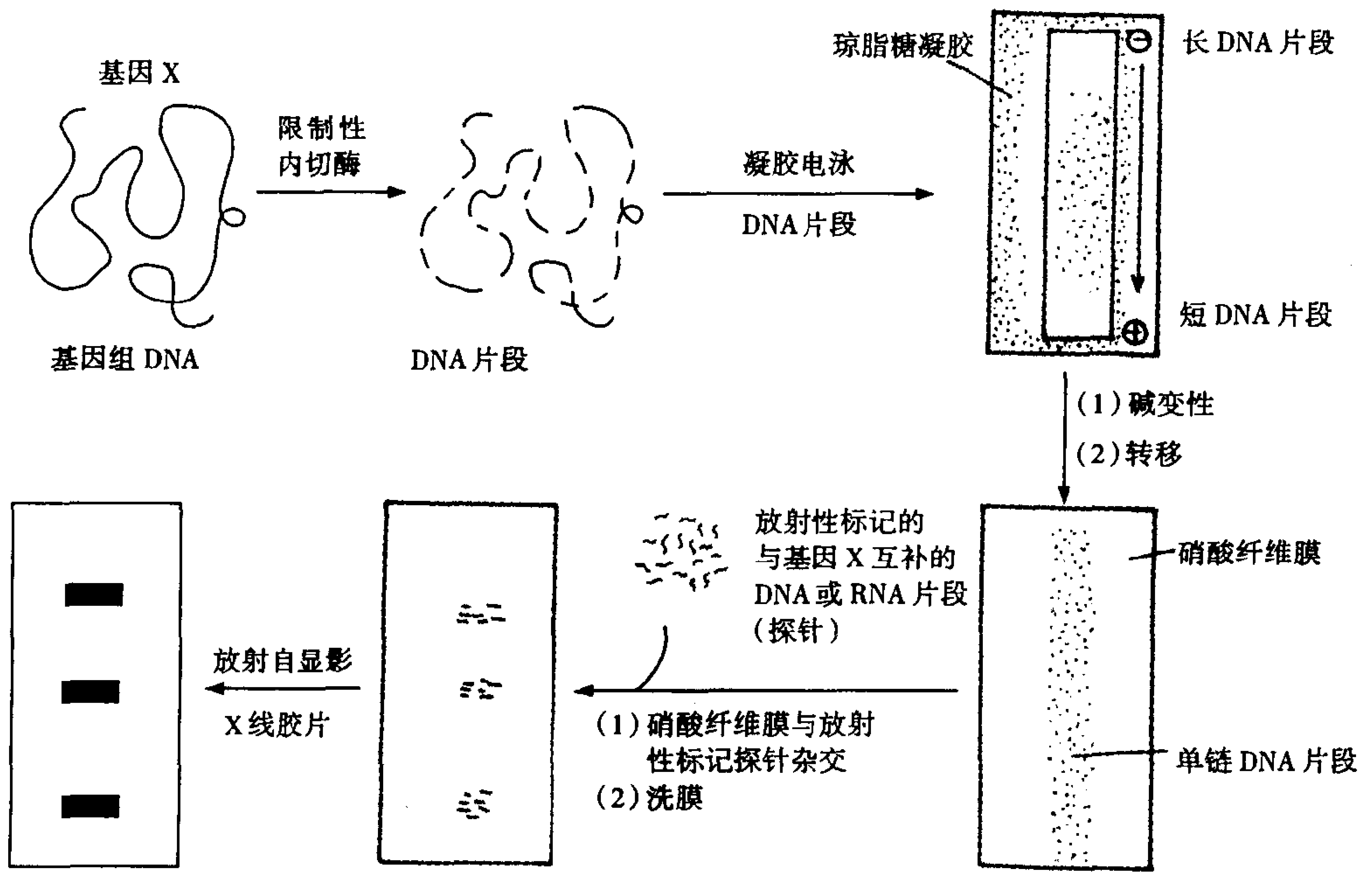


图 11—1　Southern 印迹杂交示意图

当含有特定基因片段已原位转移到膜上后，即可与同位素标记了的探针进行杂交，并将杂交的信号显示出来。杂交通常在塑料袋中进行，袋内放置上述杂交滤膜，加入含有变性后探针的杂交溶液后，在一定温度下让单链探针 DNA 与固定于膜上的单链基因 DNA

分子按碱基到互补原理充分结合。结合是特异的，例如只有β珠蛋白基因DNA才能结合上β珠蛋白的探针。杂交后，洗去膜上的未组合的探针，将X线胶片覆于膜上，在暗盒中日光进行放射自显影。结合了同位素标记探针的DNA片段所在部位将显示黑色的杂交带，基因的缺失或突变则可能导致带的缺失或位置改变。

分子杂交是基因探测的基础，除了用印迹杂交外，还有斑点杂交法。即将DNA样品变性后直接点在硝酸纤维滤膜上，再与探针杂交，或者将细胞或病毒点在膜上，菌落或菌斑原位地吸附在膜上，经过变性处理，再进行杂交。斑点杂交多用于病原体基因，如微生物的基因，但也可用于检查人类基因组中的DNA序列。

2. 聚合酶链反应(PCR)

近年来，基因分析和基因工程技术有了革命性的突破，这主要归功于聚合酶链反应(polymerase chain reaction，PCR)的发展和应用。应用PCR技术可以使特定的基因或DNA片段在短短的2～3小时内体外扩增数十万至百万倍。扩增的片段可以直接通过电泳观察，也可用于进一步的分析。这样，少量的单拷贝基因不需通过同位素提高其敏感性来观察，而通过扩增至百万倍后直接观察到，而且原先需要一二周才能作出的诊断可以缩短至数小时。PCR反应的原理如图11—2。

由图可见，首先应按照欲检测的DNA的5'和3'端的碱基顺序各合成一段长约17～20余个碱基的寡核苷酸作为引物(primer)，其次

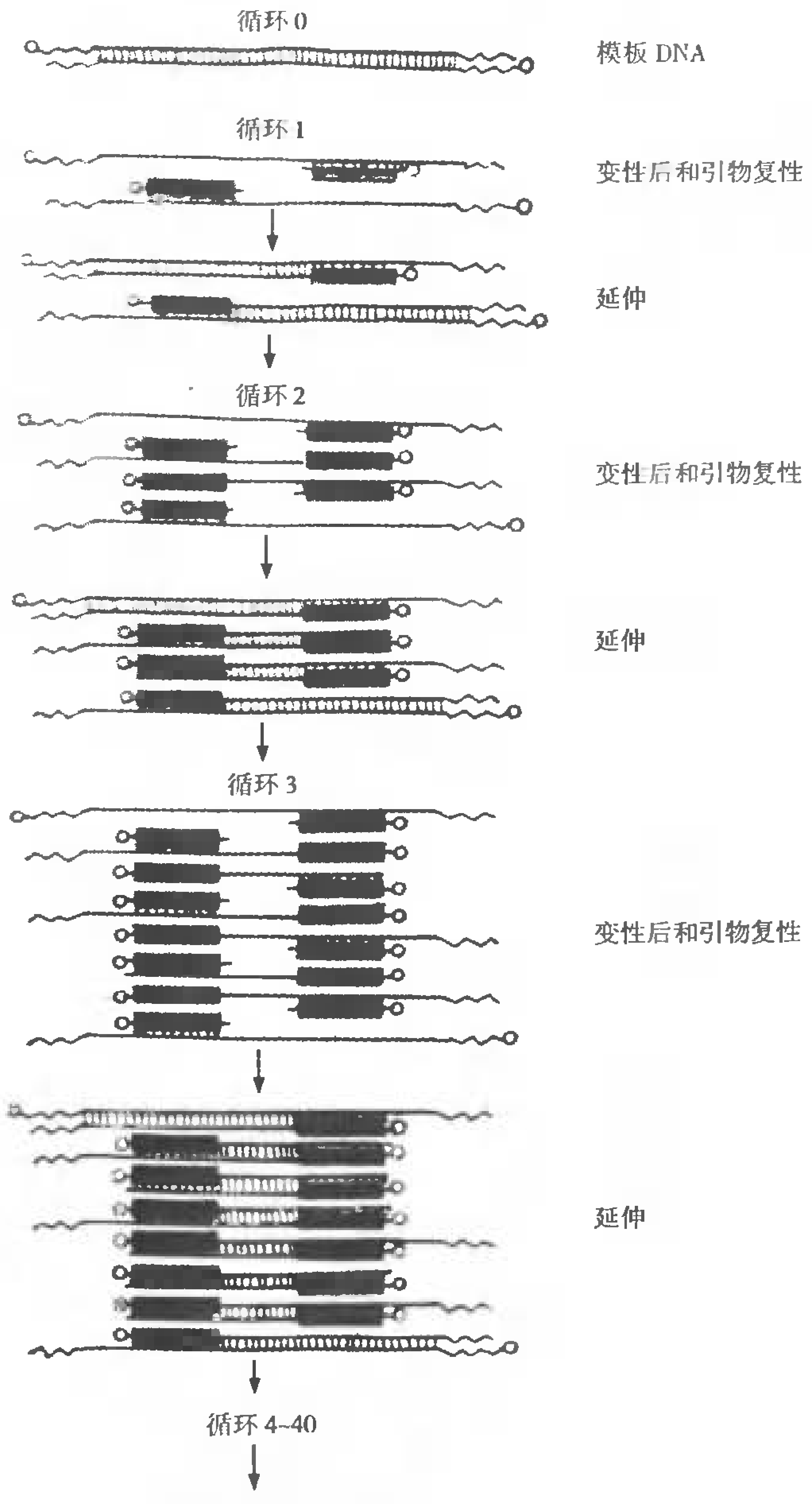


图11—2 PCR原理示意图
黑色线代表引物

是将待检测的 DNA 变性后，加入四种单核苷酸（dNTP）、引物和耐热聚合酶。在较低的温度，引物将与待扩增的 DNA 链复性结合，然后的聚合酶的作用下，利用溶液中的核苷酸原料，不断延伸合成新互补链，这样，一条 DNA 双链就变成了两条双链。若继续按照变性（92～95℃）→复性（40～60℃）→引物延伸（65～72℃）的顺序循环 20～40 个周期，就可以得到大量的 DNA 片段。理论上循环 20 周期可使 DNA 扩增 2n，即 100 余万倍。PCR 反应特异性强，灵敏度高，极微量的 DNA 即可作为扩增的模板得到大量的扩增片段。毛发、血痕，甚至单个细胞的 DNA 即可供 PCR 扩增之用。因此它用于病原体 DNA 的检查、肿瘤残留细胞的检出、罪犯或个体遗传物质的鉴定以及遗传病的基因诊断等。

目前已可对一系列的遗传病进行 PCR 诊断。如果疾病是由基因缺失引起的（如 α 地贫），则在缺失两端设计一对引物进行扩增，就不会得到扩增产物或只能得到缩短了的扩增产物。如果疾病是由点突变引起的，而突变的位置和性质已知，则在设计引物时使之包括突变部位，由于突变后的碱基不配对，结果无扩增片段；或者在引物设计时于其 3′端设计一个错误的核苷酸，使之与突变了的核苷酸配对，其结果是正常引物不能扩增，而用错误的引物能扩增，从而可对突变的存在作出判断。

PCR 技术目前有许多新的发展，用途日益扩大。例如，可用 RNA 为模板经过逆转录再行扩增的 RT－PCR；改变两引物浓度，使其相差 100 倍，结果得到大量单链产物，称为不对称 PCR，其单链产物可用于序列分析；在一个反应中加入多对引物同时检测多个部位的多重 PCR 等等。

3. *扩增片段长度多态性*

小卫星 DNA 和微卫星 DNA 的长度多态性可以通过 PCR 扩增后电泳来检出，并用于致病基因的连锁分析，这种诊断方法称为扩增片段长度多态性（amplified fragment length polymorphism，Amp－FLP）连锁分析法。PCR 扩增后，产物即等位片段之间的差别有时只有几个核苷酸，故需用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离鉴定。此法多用于突变性质不明的连锁分析。

4. *等位基因的特异寡核苷酸探针诊断法*

当基因的突变部位和性质已完全明了时，可以合成等基因特异的寡核苷酸探针（allele－specific oligonucleotide，ASO）用同位素或非同位素标记进行诊断。探针通常为长 20bp 左右的核苷酸。用于探测点突变时一般需要合成两种探针，一种与正常基因序列完全一致，能与之稳定地杂交，但不能与突变基因序列杂交；另一种与突变基因序列一致，能与突变基因序列稳定杂交，但不能与正常基因序列稳定杂交，这样，就可以把只有一个碱基发生了突变的基因区别开来。

PCR 可结合 ASO，即 PCR－ASO 技术，即先将含有突变点的基因有关片段进行体外扩增，然后再与 ASO 探针作点杂交，这样大大简化了方法，节约了时间，而且只要极少量的基因组 DNA 就可进行。

5. *单链构象多态性诊断*

单链构象多态性（signle strand conformation polymorphism，SSCP）是指单链 DNA 由于碱基序列的不同可引起构象差异，这种差异将造成相同或相近长度的单链 DNA 电泳迁移率不同，从而可用于 DNA 中单个碱基的替代、微小的缺失或手稿的检测。用 SS-

CP 法检查基因突变时，通常在疑有突变的 DNA 片段附近设计一对引物进行 PCR 扩增，然后将扩增物用甲酰胺等变性，并在聚丙烯酰胺凝胶中电泳，突变所引起的 DNA 构象差异将表现为电泳带位置的差异，从而可据之作出诊断。

PCR－SSCP 法具有能快速、灵敏地检测有无点突变或多态性的优点，但如欲阐明突变的碱基性质，则需作序列分析。

6. DNA 测序

DNA 序列测定方法的诞生为详细分析遗传病等疾病的基因结构与功能奠定了基础。目前 DNA 序列测定自动化已实现了分析反应自动化和读片自动化。使用 4 种不同颜色的荧光染料的无放射性标记的 DNA 测序法及毛细管电泳的方法，是 DNA 序列分析自动化研究方面的一个重要进展。

利用 DNA 测序技术可用来检测基因确定的突变部位与类型，是目前最根本的一种检测基因突变的方法。如检测基因片段的缺失或插入、动态突变等。

7. DNA 芯片

DNA 芯片属于生物芯片的一种。它是把上万种寡核苷酸或 DNA 样品密集排列在玻片、硅片或尼龙膜等固相支持物上，通过激光共聚焦荧光显微镜获取信息，电脑系统分析处理所得资料，一次微排列可对上千种甚至更多基因的表达水平、突变和多态性进行快速、准确的检测。

DNA 芯片技术是一种高效准确的 DNA 序列分析技术。基于 PCR 技术的检测方法大多用于检测突变是否存在，而不能确定突变性质。DNA 测序法能够准确确定突变的部位与性质，但目前的以凝胶电泳为基础的测序技术费时费钱，所以在实际应用中较少采用直接测序来检测突变。DNA 芯片应用于检测基因突变，不仅可以准确地确定突变点和类型，它的快速高效是目前的直接测序所无法比拟的，它可以同时检测多个基因乃至整个基因组的所有突变。

第四节　皮肤纹理检查

人体的皮肤由表皮和真皮组成。真皮乳头向表皮突起构成许多整齐的乳头线，称为嵴纹(ridge)，嵴纹之间凹陷部分为沟纹(furrow)，而皮肤纹理是由皮肤表面凸起的嵴纹和两条嵴纹之间的下凹的沟纹组成的，这些凹凸的纹理在人体皮肤上某些特定部位构成各种纹理图形。主要是掌纹，指纹、足纹和掌褶纹。这些图像是遗传因素和环境因素的相互作用的结果，每个个体都具有自身特有的指纹和掌纹，即使一卵双生其指掌纹也多少有差异。由于人的指掌纹从出生时便已定形且终生不变，所以，我国从唐元(公元 618 年)开始，即用指纹作为个人识别方法，在单据、契约上按指纹作为凭证。

在临床上，Cummins(1936)首先注意到异常皮纹变化作为先天愚型的诊断指标后，有关某些染色体病和其他遗传病患者皮纹存在的特异性变异资料日益增多。因此，目前已有可能利用这些资料作为某些遗传病的诊断参考。

一、正常人的皮肤纹理

1. 指纹类型(fingertip patterns)

依指端外侧三叉的有无及数目主要分为三类:弓形纹、箕形纹和斗形纹。(图 11—3)



图 11—3　正常人的皮肤纹理

(1)弓形纹(arch,A):其特点是由平行的弓形嵴从一侧走向另一侧,中间隆起呈弓形。无三叉点。三叉点是由皮肤纹线呈三个行走方向汇集而形成的小三角区。

(2)箕形纹(loop,L):形似簸箕形,因其嵴纹自一侧开始,斜向上弯曲后又回到原侧。根据箕形纹的箕口朝向方位的不同,可分为正箕和反箕。箕口指向尺侧为正箕,箕口指向桡侧为反箕。箕形纹一般在箕头下侧有一个三叉点。

(3)斗形纹(whorl,W):其纹理大多为环形、螺形、囊形等,一般具有两个交叉点。

指纹嵴线计数(ridge count):从箕形纹或斗形纹的中心点到三叉点的中心画一直线,然后计算这条线所经过的隆起线的数目。弓形纹无三叉点,故嵴线数为 0。斗形纹则有两个三叉点,故须进行两次计数,但只取其中较大数。临床应用时是将左右双手的嵴线数相加,得出指纹嵴线总数(total ridge count,TRC)。

2. 掌纹

手掌的纹理可分为以下几个部分(图 11—4):①大鱼际,位于拇指下方;②小鱼际,位于小指的下方;③指三角区(I1 至 I4)第二、三、四、五指基部有三叉点分别称为 a,b,c,d。由各三叉点引出主线 A、B、C、D 线;主线 A,从 a 至小鱼际区;主线 B 从 b 至 I_4;主线 C,从 c 至 I_4;主线 D,从 d 至 I_2。④轴三角,在大小鱼际交联的底端,手掌基部正中附近,有一个轴三角,以表 t 示,从三叉点 a 和 d 作虚线相连于轴三角所形成的夹角称为 atd 角,然后测定 atd 角度的大小,我国正常人 atd 角平均值为 41 度。轴三角向掌心远移时 atd 角度相应增大。

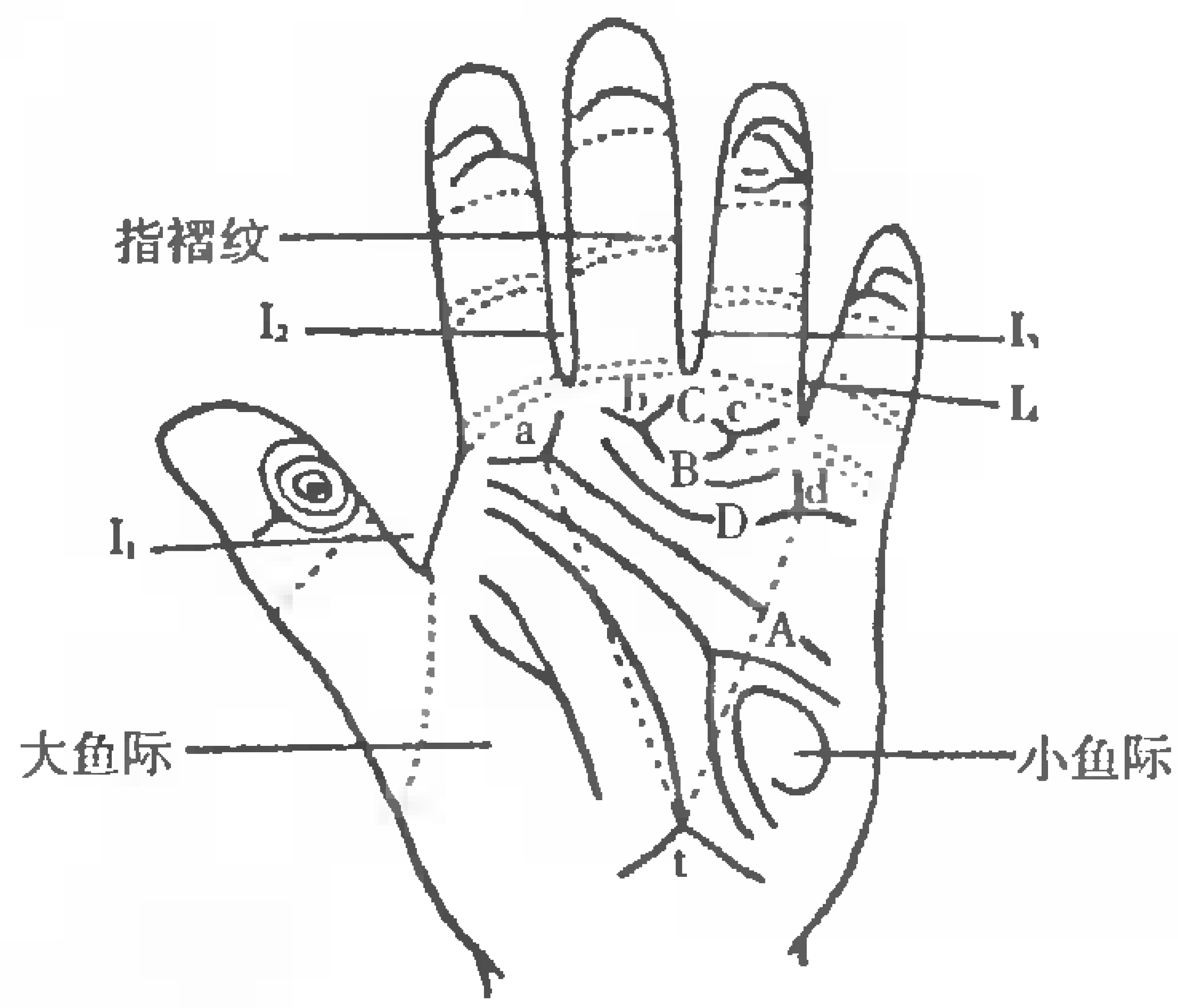


图 11—4　正常人手褶纹

3. 手掌屈褶纹

正常人的手掌屈褶线主要有三条(图 11－5):①远侧横褶纹;②近侧横褶纹;③大鱼际纵褶纹。某些染色体病患者,可以出现一种特殊的掌褶纹即通贯手,称猿线。从远侧横褶纹和近侧横褶纹连接形成的一条直线从桡侧至尺侧呈水平横贯手掌,称为通贯手。在我国正常人群中猿线发生率较低,但在某些先天异常个体中猿线的出现率明显增高。

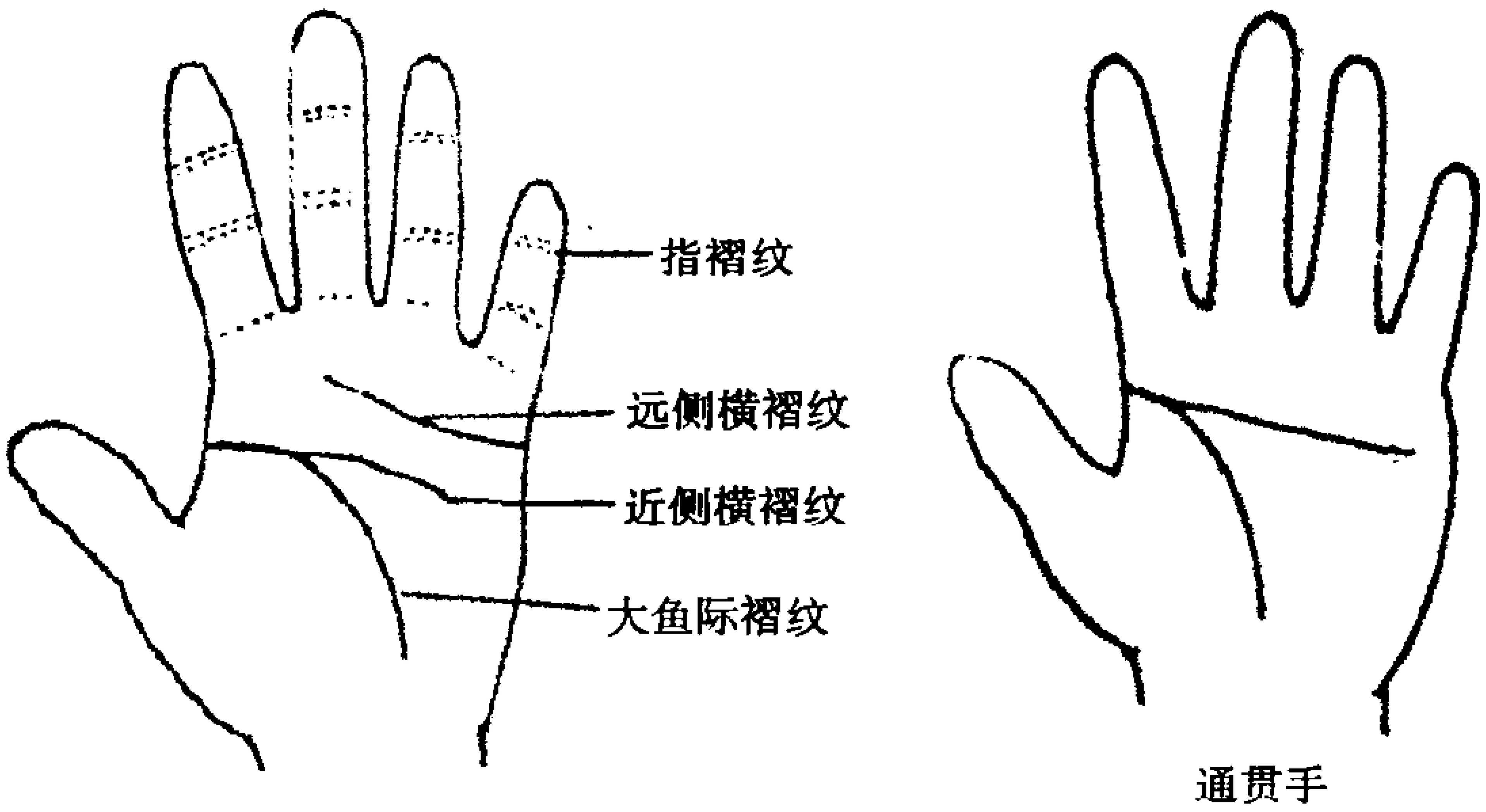


图 11－5　手指褶纹与手掌褶纹

二、遗传病人的皮肤纹理特征

近代临床医学证明,一些遗传性综合征患者的指掌纹常具有特异的皮肤纹理,因此,在遗传病诊断上有一定应用价值。

(1)先天愚型(21 三体综合征):掌纹中,轴三角向掌心移位,约 50%患者双手为通贯手;A 线不是通向小鱼际区,而是通向小指基部下方;C 线则通向 I3 区。指纹中正箕较多或第四、五指纹反箕增多,斗形纹和弓形纹频率减少,指纹嵴线总数较正常人低。

(2)18 三体综合征:指纹中弓形纹较高,80%患者十指全为弓形纹,故指纹嵴线总数值低,约 40%患者为通贯手;双手约 25%轴三角向掌心移位。

(3)13 三体综合征:轴三角移位于掌心,约 91%患者 A 线通向大鱼际;约 2/3 患者双手为通贯手;指纹中,弓形纹和正箕纹较多,指纹嵴线总数低。

(4)猫叫综合征(5P)综合征:指纹中有 8 个以上的斗形纹,约 80%的患者轴三角移位于掌心,几乎所有的患者为通贯手。

(5)性腺发育不全症:患者轴三角有和掌心移位的趋势,指纹中斗形纹较多,故指纹嵴线明显增高。

第五节　产前诊断

产前诊断(prenatal or antenatal diagnosis)又称宫内诊断(intrallterine diagnosis),是对胚胎和胎儿在出生前是否患有某种遗传病或先天畸形作出准确的诊断,它是以羊膜穿刺术和绒毛膜取样等技术为主要手段,对羊水、羊水细胞及绒毛膜进行遗传学分析,以判

断胎儿的染色体或基因等是否正常。如果确认正常胎儿则继续妊娠至足月生产，是预防遗传病患儿出生的有效手段。

一、产前诊断的指征

下列对象需进行产前诊断：①夫妇双方之一有染色体畸变，特别是平衡移位携带者，或夫妇核型正常，但曾生育过染色体病患儿的夫妇；②35 岁以上的高龄孕妇；③夫妇之一有开放性神经管畸形，或是生育过这种畸形儿的孕妇；④夫妇之一有先天代谢缺陷，或生育过这种患儿的孕妇；⑤X 连锁遗传病基因携带者孕妇；⑥有原因不明的习惯性流产史的孕妇；⑦羊水过多的孕妇；⑧夫妇之一有致畸因素接触史的孕妇；⑨具有遗传病家族史，又系近亲婚配的孕妇。

二、产前诊断的方法

产前诊断的方法包括非侵袭性和侵袭性方法，下面只着重介绍几种常用的方法。

（一）非侵袭性方法

它包括母亲血清与尿液分离、B 超检查、X 线、CT 及磁共振等。B 超与 X 线检查属影像学检查，它们是出生前诊断的重要手段。

（1）B 超：是一项简便，对母体无痛无损伤的产前诊断方法。它能详细地检查胎儿的外部形态和内部结构，可通过某些细胞微改变提示染色体异常，使许多胎儿的遗传性疾病得以早期诊断。B 超可进行如下诊断：中枢神经系统异常主要包括神经管缺陷、脑积水、小脑畸形等；面、颈部异常，如唇、腭裂和颈部囊状淋巴管瘤等；先天性心脏病；胸部异常包括支气管、肺发育畸形、先天性膈疝、膈膨出和胸腔积液等；染色体异常，已有报道证实超声波检查的某些征象与染色体异常有关，如股骨短小和颈部皮褶增厚提示 21 三体征，其敏感性为 28%，特异性为 98%；脐动脉血流异常或单根脐动脉均提示染色体异常；肢体缺陷；其他如先天性肾缺如、肾囊肿、先天性巨结肠等。由于 B 超对胎儿和孕妇基本无损害，因此 B 超检查为目前首选的诊断方法。

（2）X 线及其他：胎儿骨骼在妊娠 20 周后开始骨化，所以在妊娠 24 周后对胎儿进行 X 线检查，较为适宜。X 线摄片检查可诊断无脑儿、脑积水、脊柱裂等骨骼畸形。但因 X 线对胎儿有一定影响，现已极少使用。

（二）侵袭性方法

主要包括羊膜穿刺法、绒毛取样法、脐带穿刺术、胎儿镜检查、经皮取血等。不同怀孕阶段采用不同的取样方法，一般孕早期取绒毛，孕中期经羊膜腔穿刺取羊水、经胎儿镜取胎儿标本、直接经腹壁取脐静脉血等。

（1）羊膜穿刺法：羊膜穿刺（amniocentesis）技术是指在 B 超临视下，用消毒注射器取治儿羊水的方法，它是产前诊断最基本的方法之一。如图 11－6，该法适用于诊断染色体

病、遗传代谢病、神经管缺陷和遗传病的DNA检测。羊膜腔穿刺一般在妊娠16～20周进行，因为此时羊水量多，胎儿浮动，穿刺时进针容易，且不易伤及胎儿。羊水中有胎儿脱落细胞，经体外培养后可进行染色体分析、酶和蛋白质检测、性染色质检查、提取DNA作基因分析，也可不经培养，用微量技术作酶和蛋白质分析，或者直接提取DNA作基因检查。羊膜腔穿刺的操作一般比较安全，胎儿丢失风险率很低，约0.5%～1%，发生感染和血肿则更是罕见。

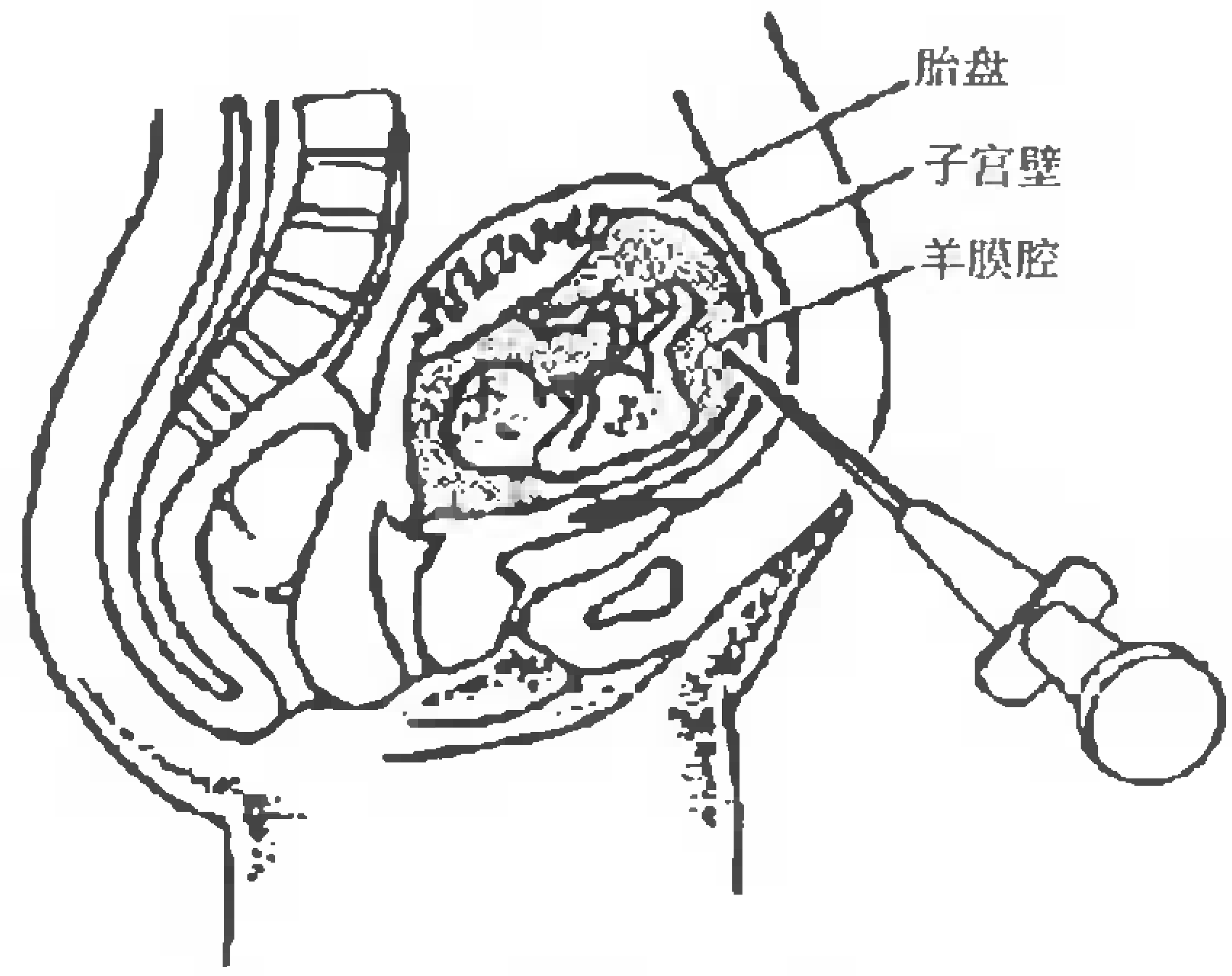


图11－6　羊膜穿刺技术

(2)绒毛取样法：绒毛取样(chorionic villi aspiration sampling，cvs)技术在妊娠早期诊断中最常见，一般在妊娠7～9周时进行。如图11－7。

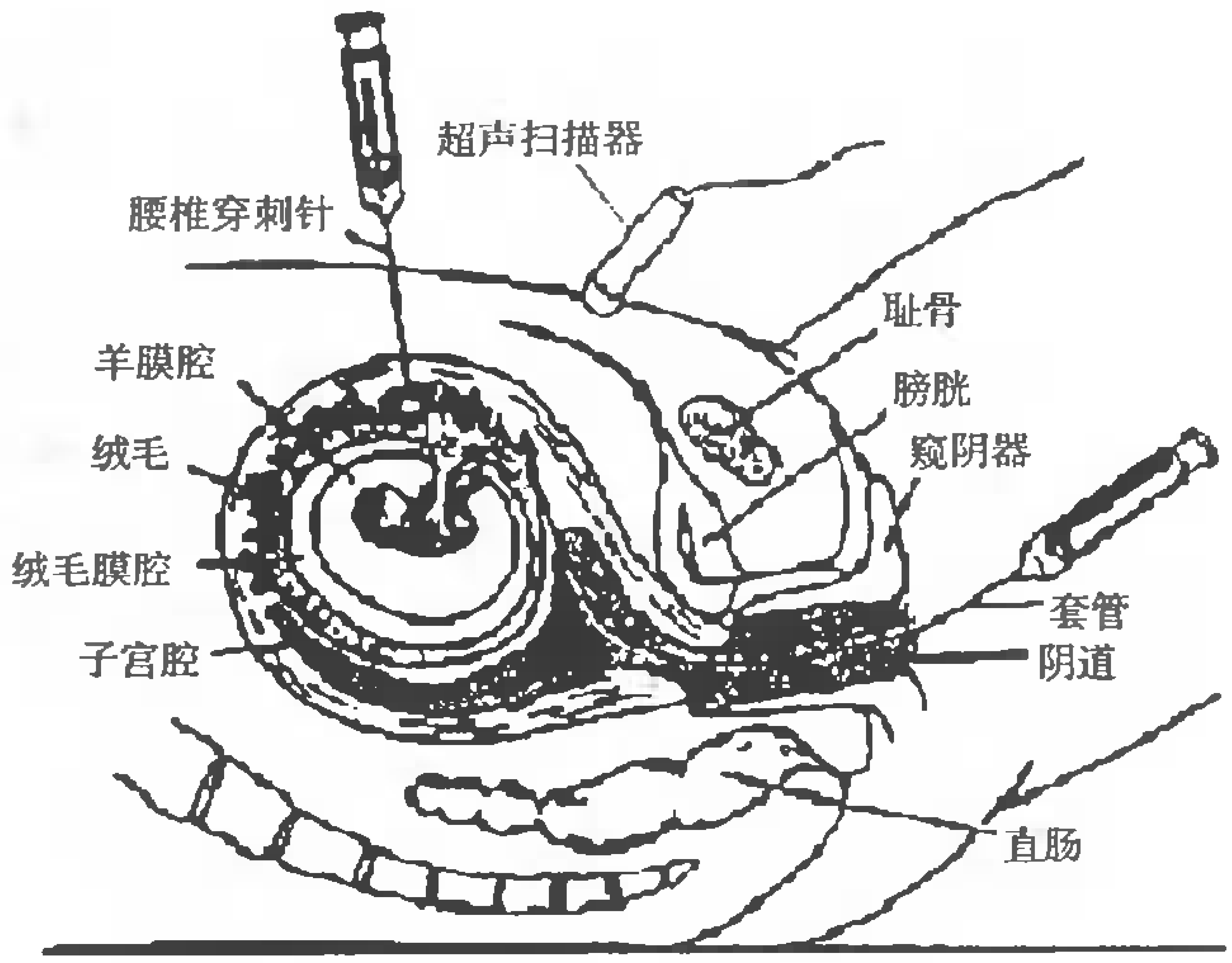


图11－7　绒毛吸取术

它是指在B超的监视下，用一特制的塑料或金属导管从阴道经宫颈进入子宫，再沿子宫壁到达预定的取样位置，并用内管吸取绒毛。但经宫颈取样有易致标本污染、胎儿或母体感染以及操作不便等缺点。获得绒毛后可作胎儿性别鉴定、核型分析、生化检查和DNA分析。

绒毛取样法的优点是检查时间早，需要作出选择性流产时，不会给孕妇带来更多的损伤和痛苦。

(3)脐带穿刺术(cordocentesis)：是指B超监视下，用一细针经腹壁进入胎儿脐带并抽取胎儿血样，脐血可作染色体或血液学各种检查，也可用于因羊水细胞培养失败，DNA

分析无法诊断而替之以胎儿血浆和血细胞进行生化检测的疾病，或在错过绒毛和羊水取样时机下进行，在一些情况下可代替基因分析，例如血友病可直接测凝血因子Ⅷ。取样最好在妊娠 18 周。该法引起流产的概率大约为 1%，低于羊膜腔穿刺和绒毛取样。

(4)胎儿镜检查：胎儿镜(fetoscope)又叫羊膜腔镜或宫腔镜检查，它可在进入羊膜腔后直观观察胎儿外形、性别、有无畸形等，又可取羊水或胎儿血作检查，还可进行宫内治疗。因此，理论上这是一种最理想的方法。然而由于操作困难，并易引起多种并发症，还不易被医护人员接受。胎儿镜的最佳取样时间是 18～20 周。

(5)新进展：遗传病的诊断技术已经发展到在受精 6 天胚胎着床之前即可进行。这些技术使孕妇既可避免分娩患遗传病的婴儿，又不必进行流产术，在器官形成之前就对受累胎儿加以识别并进行早期基因治疗。但目前过高的费用和技术本身的需要限制了一些很专业的研究中心对这些技术的应用。

总之，临床医生可以根据妊娠时间及检测目的有针对性地选用不同的穿刺体内取样技术。一般来讲，羊膜腔穿刺或绒毛取样可用来诊断染色体疾病、遗传代谢疾病、胎儿性别鉴定和开放性神经管缺陷。经皮、脐带取血抽取的纯胎儿血可供检测胎儿血液系统疾病，先天性免疫缺陷，单基因遗传病等。胎儿镜检查可用来诊断大疱性表皮松懈症及某些皮肤疾病，还可以进行肝活检。

思 考 题

1. 对于遗传病采集病史时应注意哪些方面？
2. 说出系谱分析的意义和步骤有哪些？
3. 哪些对象可考虑接受染色体检查？
4. 产前诊断的指征和方法有哪些？

(廖云姣)

第十二章

遗传病的防治

知识要点

1. 遗传病的治疗方法。
2. 遗传病的预防方法。
3. 优生的概念及优生的方法。

随着研究方法的发展，目前已经发现的单基因遗传病3 000种左右，人类染色体异常968种(1987年)，多基因遗传病的群体发病率为15%～20%。除此之外，目前常有些研究者认为肿瘤和先天畸形属于体细胞遗传病。由此可见遗传病是多发病和常见病，严重危害人类的健康和影响着人口的先天素质。但就目前的医疗技术水平而言，大多数遗传性疾病及某些先天畸形尚无有效治疗方法。所以重点在于预防，避免遗传病患儿的出生，提高人口素质。积极采取优生措施，贯彻优生法规，努力防治遗传病，

第一节　遗传病人的治疗

染色体病不仅没有办法根治，改善症状也很困难，个别性染色体异常，如 Klinefelter 综合征早期使用睾酮，真两性畸形进行外科手术等，有助于症状改善。由于多基因病的发病中环境因素起着重要作用，故对药物及外科手术肯定的疗效，在此不多赘述。分子病和酶病的治疗目前只能针对不同的发病环节，采取措施，可收到一定的效果，有些还只能达到在一定时期内改善症状的目的。

一、外科治疗

1. 矫正畸形

将遗传病所产生的畸形进行手术矫正，可收到较好效果。例如先天性心脏病的手术矫正；唇裂和腭裂的修补；多指症的切除等。

2. 改善症状

例如切除脾治疗某些遗传性溶血病；回肠—空肠旁路术可使肠管胆固醇吸收减少，从而降低高脂蛋白血症患者的血胆固醇浓度等。

3. 替换病损组织或器官

例如对胰岛素依赖性糖尿病患者进行胰岛细胞移植；对重型地中海贫血及某些免疫缺陷症患者施行骨髓移植术；对遗传性角膜萎缩症患者施行角膜移植术等。

二、内科治疗

遗传病发展到各种症状已经出现时，机体器官已造成一定损害，此时药物治疗主要是对症治疗。或者是针对因代谢过程紊乱而造成的底物或前体物质堆积的情况，进行特殊的饮食疗法或配以药物治疗，以控制底物或前体物质的摄入量，降低代谢产生物的堆积。药物及饮食疗法的原则为禁其所忌、去其所余、补其所缺。

1. 禁其所忌

由于酶缺乏不能对底物进行正常代谢的患者，可限制底物的摄入量以达到治疗的目的。1953 年 Bickle 等首次用低苯丙氨酸饮食疗法治疗苯丙酮尿症患者，收到显效。目前已针对不同的代谢病设计出 100 多种奶粉和食谱。患儿年龄越小，效果越好。

2. 去其所余

由于酶促反应障碍，体内贮存过多“毒物”，可使用多种理化法将过多的毒物排除或抑制其生长。可用促排泄剂、平衡清除法、换血或血浆过滤等方法减少体内多余的毒物，以减缓症状。

3. 补其所缺

根据某些遗传病的病因，给患者针对性地补充某些成分。如对某些因 X 染色体畸变引起疾病的女性患者，可补充激素；对分子病及酶病的病人补充相应蛋白质等。

三、出生前疗法

以上各种治疗方法是在患儿出生后施行。也有人主张，如果患儿在出生前给予治疗可能收到更好疗效。当然，胎儿治疗必须以确切的产前诊断为基础，这类疗法也分为两类：

1. 内科疗法

给孕妇服药，通过胎盘至达胎儿。如给孕妇服用肾上腺皮质激素可治疗胎儿的先天性肾上腺皮质增生症；给怀有半乳糖血症胎儿的母亲禁食乳糖类也已获得显著效果。由于胎儿吞咽羊水，故有人将甲状腺素直接注入羊膜囊治疗遗传性甲状腺肿。

2. 外科疗法

例如对先天性尿道狭窄的胎儿施行尿道狭窄修复术，可避免胎儿发育不全及肺发育不良，这类手术如果推迟在出生后则会造成严重后果。

四、基因疗法

基因治疗是指将正常基因植人靶细胞代替遗传缺陷的基因，或关闭、抑制异常表达的

基因，以达到预防和治疗疾病目的的一种临床治疗技术。基因疗法是20世纪的一项重大发现，至今全世界已有2 000多名患者作过基因治疗试验，虽然还缺乏令人信服的治疗效果，但基因疗法作为医学界的一项崭新的、划时代的变革，已经引全世界研究者的重视。

（一）基因治疗的原理

DNA是遗传的物质基础。基因是DNA分子的一个片段，表达产生特异蛋白质，发挥正常的生理功能，从而来维持正常的生命现象。遗传病的根源即在于基因异常，那么若对异常基因给予纠正，就可以使疾病获得根治。

（二）基因治疗的策略

基因治疗主要以两种策略达到治疗目的。其一是正常基因来纠正突变基因，也就是在原位修复缺陷基因的直接疗法，此乃理想的基因治疗策略，由于多种困难，目前尚未实现；其二是用正常基因不替代致病基因的间接疗法，此法较前者难度小，也是目前众多主张采用的策略，并已付诸临床实践。而就基因转移的受体细胞不同，基因治疗又有两种途径，即生殖（种系）细胞基因治疗和体细胞基因治疗。

（1）生殖细胞基因治疗：生殖细胞基因治疗（germ cell gene therapy）是将正常基因转移到患者的生殖细胞（精细胞、卵细胞中早期胚胎）使其发育成正常个体，显然，这是理想的方法。实际上，这种靶细胞的遗传修饰至今尚无实质性进展。基因的这种转移一般只能用显微注射，然而效率不高，并且只适用排卵周期短而次数多的动物，这难适用于人类。而在人类实行基因转移到生殖细胞，并世代遗传，又涉及伦理学问题。因此，就人类而言，目前多不考虑生殖细胞的基因治疗途径。

（2）体细胞基因治疗：体细胞基因治疗（somatic cell gene therapy）是指将正常基因转移到体细胞，使之表达基因产物，以达到治疗目的。这种方法的理想措施是将外源正常基因导入靶体细胞内染色体特定基因座位，用健康的基因确切地替换异常的基因，使其发挥治疗作用，同时还须减少随机插人引起新的基因突变的可能性。对特定座位基因转移，目前还有很大困难。

体细胞基因治疗目前采用将基因转移到基因组上非特定座位，即随机整合。只要该基因能有效地表达出其产物，便可达到治疗的目的。这不是修复基因结构异常而是补偿异常基因的功能缺陷，这种策略易于获得成功。基因治疗中作为受体细胞的体细胞，多采取离体的体细胞，先在体外接受导入的外源基因，在有效表达后，再输回到体内，这也就是间接基因治疗法。

体细胞基因治疗不必矫正所有的体细胞，因为每个体细胞都具有相同的染色体。有些基因只在一种类型的体细胞中表达，因此，治疗只需集中到这类细胞上。其次，某些疾病，只需少量基因产物即可改善症状，不需全部有关体细胞都充分表达。

（三）基因治疗的方法

1. 基因转移方法

基因转移是基因治疗的关键和基础。基因转移的途径有两类：一类是in vivo，称为

直接活体转移;另一类为 ex vivo,称为在体转移。对于遗传病而言,理想的基因治疗是将遗传物质高效率转移到个体细胞中,并且能整合到细胞基因组中,在细胞中长期表达。但是目前的基因转移方法很难满足理想基因转移方法的全部要求,因此探索理想的基因转移方法是基因治疗的一项重要内容。

(1)特异正常基因的分离与克隆:应用重组 DNA 和分子克隆技术结合基因定位研究成果,已有不少基因并将会有更多人类基因被分离和克隆,这是基因治疗的前提,在当代分子生物技术条件下,一般来说,只要有基因探针和准确的基因定位,任何基因都可被克隆。除此,现在既可人工合成 DNA 探针,还可用 DNA 合成仪在体外人工合成基因,这些都是在基因治疗前,分离克隆特异基因的有利条件。

(2)外源基因的转移:基因转移(gene transfer)是将外源基因导人细胞内,其转移方法较多,常用的要有下列几类:

1)化学法:将正常基因 DNA(及其拷贝)与带电荷物质和磷酸钙、DEAE－葡萄糖或与若干脂类混合,形成沉淀的 DNA 微细颗粒,直接倾入培养基中与细胞接触,由于钙离子有促进 DNA 透过细胞有作用,某些化合物可扰乱细胞膜,故可将 DNA 输入细胞内,并整合于受体细胞的基因组中,在适当的条件下,整合基因得以表达,细胞亦可传代。这种方法简单,但效率极低,一般 1 000～100 000 个细胞中只有一个细胞可结合导入的外源基因。要达到治疗目的,就需要从病人获得大量所需的受体细胞。当然,可以通过选择培养的方法来提高转化率。

2)物理法:包括电穿孔法和直接显微注射法。

电穿孔法:电穿孔法(electroporotion)是将细胞置于高压脉冲电场中,通过电击使细胞产生可逆性的穿孔,周围基质中的 DNA 可渗进细胞,但有时也会使细胞受到严重损伤。

显微注射法:显微注射(microinjection)是在显微镜直视下,向细胞核内直接注射外源基因,这种方法应是有效的。但一次只能注射一个细胞,工作耗力费时。此法用于生殖细胞时,有效率可达 10%。直接用于体细胞却很困难。在动物实验中,应用这种方法将目的基因注人生殖细胞,使之表达而传代,这样的动物就称为转基因动物,目前成功使用得较多的是转基因小鼠(transgenic mice),它可作为繁殖大量后代的疾病动物模型。

脂质体法:脂质体(liposome)法是应用人工脂质体包装外源基因,再与靶细胞融合,或直接注入病灶组织,使之表达。

3)同源重组法:同源重组(homologous recombination)是将外源基因定位导入受体细胞的染色体上,在该座位因有同源序列,通过单一或双交换,新基因片段替换有缺陷的片段,达到修正缺陷基因的目的。如在新基因片段旁组装 Neo 基因,则在同源重组后,因有 Neo 基因,可在含有新霉素(neomycin)的培养基中生长,从而使未插入新基因片段的细胞死亡。对于体细胞基因治疗,体外培养细胞的时间不能过长,筛选量大,故在临床上应用也受限制难以进行。今后如能改进技术,提高重组率,这种定点修正基因的方法仍是有前景的。

4)病毒介导基因转移:前述的化学和物理方法都是通过传染方式基因转移。病毒介导基因转移(viral mediated gene transfer)是通过转换方式完成基因转移,即以病毒为载

体(vector),将外源目的基因通过基因重组技术,将其组装于病毒上,让这种重组病毒去感染受体宿主细胞,这种病毒称为病毒运载体(viral vector)。目前应用的有两种病毒介导基因转移方法。

反转录病毒载体:反转录病毒虽是 RNA 病毒,但有反转录酶,可使 RNA 转录为 DNA,再整合到宿主细胞基因组。反转录病毒载体有以下的优点首先是具有穿透细胞的能力,可使近 100%的受体细胞被感染,转化细胞效率高;其次,它能感染广谱动物物种和细胞类型而无严格的组织特异性;再者随机整合的病毒可长期存留,一般无害于细胞,但也存在缺点:这种载体只能把其 DNA 整合到能旺盛分裂细胞的染色体,而不适合于那些不能正常分裂的细胞,如神经元。最严重的问题是由于病毒自身含有病毒蛋白及癌基因,就有使宿主细胞感染病毒和致癌的危险性。因此,人们有目的地将病毒基因及其癌基因除去,仅留它们的外壳蛋白,以保留其穿透细胞的功能,试图避免上述缺点。这种改造后的病毒称为缺陷型病毒(defective virus)。这样的病毒中的反转录酶可将 RNA 转化为 DNA,有助于该 DNA 顺利进人宿主细胞的基因组,而该病毒则死亡。由于病毒整合基因组是随机的,所以还是可能激活细胞的原癌基因,以及因随机插人发生插入突变。

在反转录病毒载体中,最常用于人类的是莫洛尼(Mooney)鼠白血病病毒(murine leukemia virus;Mo—MLV),其人工构建的结构如图 12—1。

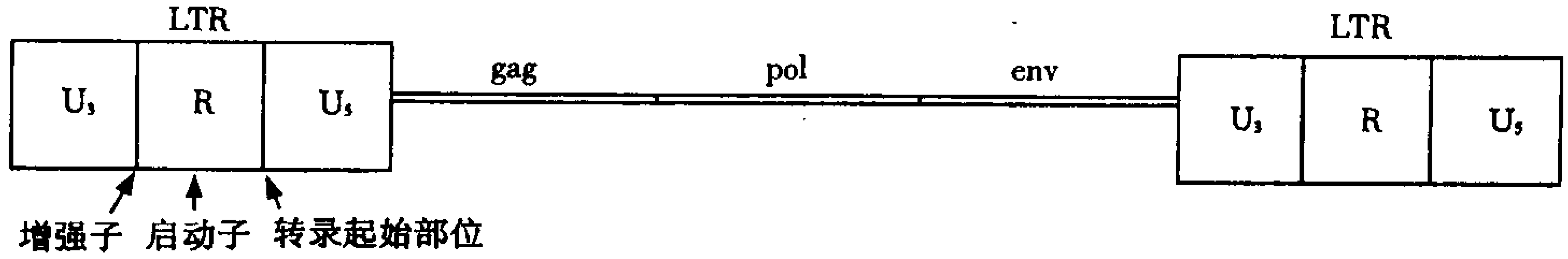


图 12—1 MO—MLV 结构示意图

LTR:长末端重复序列,内含启动子、增强子及有关调节顺序;

gag:病毒核心抗原基因;env:病毒壳蛋白基因;pol:反转录酶基因

DNA 病毒介导载体(DNA viral mekiated vector):DNA 病毒包括腺病毒、SV40、牛乳头瘤病毒、疱疹病毒等,一般认为这类病毒难于改造成缺陷型病毒,实用意义不大,但牛乳头瘤病毒重组后,可不插入宿主染色体中引起插入突变,又可在宿主染色体外独立复制,并表达出基因产物。有人发现,因缺少 E1 区而致复制缺陷的腺病毒,可在表达 E1 基因的细胞中繁殖。后来证明,载有外源 DNA 的复制缺陷腺病毒呈现相同繁殖的特点。1993 年美法等国成功采用腺病毒载体进行心、脑、肺、肝内胆管和肌肉组织的体内基因转移。它代表了基因治疗的新方向。图 12—2 是人的外源基因包装在缺陷型反转录病毒中,感染细胞经培养后再输入病人进行治疗的模式图。

最近,美国设计了一个新的腺病症载体(图 12—3),它是用一个化学连接器即赖氨酸链(lysine chain)将 DNA 栓在病毒外壳上,这样组成的运输器,通过一个表面抗体而进入细胞核,使宿主基因与治疗基因共同表达。这个新病毒载体称为腺病毒多赖氨酸 DNA 复合体(adeno virus—polylysine DNA—complex)。

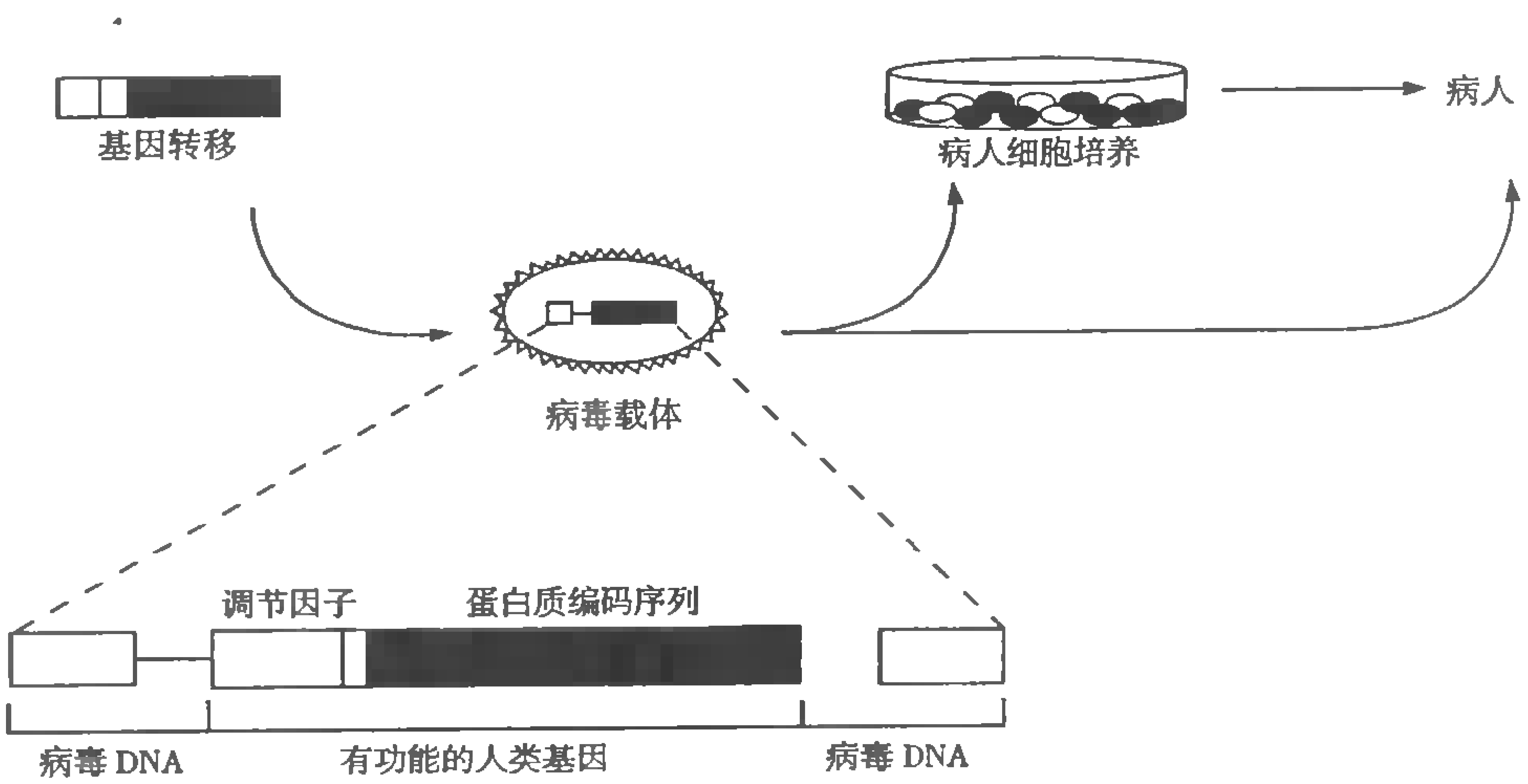


图 12—2 人的外源基因包装在缺陷型反转录病毒中感染细胞，经培养后再输人病人体内进行治疗的模式图

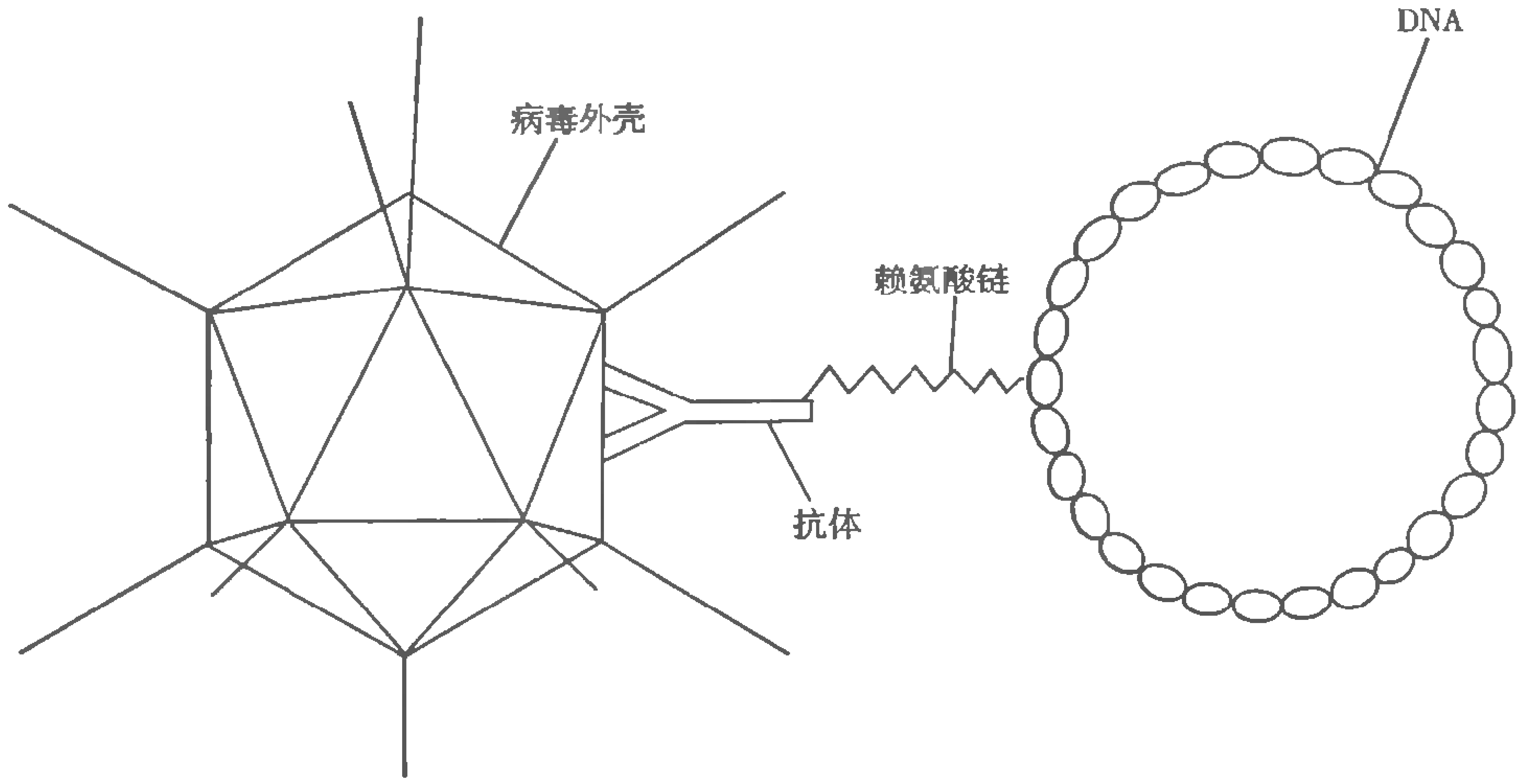


图 12—3 腺病毒赖氨酸 DNA 复合体

采用复制缺陷的腺病毒进行基因治疗有以下优点：①该病毒可感染分裂和非分裂的细胞，并能得到大量基因产物，对神经细胞、心肌细胞等基因缺陷的纠正有特殊意义；②病毒颗粒相对稳定，并易于纯化和浓缩，且感染力不降低；③可有效转导多种靶细胞后而少游离于细胞基因组外，并持续表达；④已用于基因治疗的 Ad5 属腺病毒 C 亚群，无致癌性。前述的新腺病毒载体还有一大优点是可以成功地运载 48 000bp 的基因，而其他病毒只能运输 7 000bp 的基因。这些优点显示了腺病毒介导载体的广阔应用前景。

2. 反义核酸疗法

包括反义 RNA 技术和反基因技术两种。前者是将人工合成的反义 RNA 导入靶细胞，与特定 MRNA 分子互补结合，抑制特定基因的表达。近来又有人引入核酶，使 RNA 特异的分子降解，以抑制特异基因的表达。反基因技术是将一段 DNA 分子导入靶细胞，

与 DNA 双螺旋分子的专一序列形成三螺旋 DNA 以阻止基因的转录。

这里所指的靶细胞是指接受转移基因的体细胞。选择靶细胞的原则是：①必须较坚固，足以耐受处理，并易于由人体分离又便于输回体内；②具有增殖优势，生命周期长，能存活几月至几年，最后可延续至病人的整个生命期；③易于受外源性遗传物质的转化；④在选用反转录病毒载体时，目的基因表达最好具有组织特异性的细胞。目前使用得较多的是骨髓干细胞、皮肤成纤维细胞、肝细胞、血管内皮细胞和肌细胞等。许多遗传病与造血细胞有关，故可用于如 β 地贫、严重复合免疫缺陷病等的基因治疗。皮肤成纤维细胞易于移植和从体内分离，又可在培养中生长，并易存活，故有人用之于乙型血友病的基因治疗。有不少遗传病表现了肝细胞功能缺陷，因此，在家族性高胆固醇血症的治疗中，有将低密度脂蛋白(LDL)受体基因转移至肝细胞的尝试。在动物实验中已证明：β—半乳糖苷酶基因、ADA 基因、小肌营养不良蛋白(minidystrophin)基因都已证明能在肌细胞中表达。

（四）基因治疗存在问题与伦理学

基因治疗的研究与实践中存在着若干重要问题。

1. 导入基因的稳定高效表达

外源基因转移入病人体内细胞表达，首先与转移方法有关。化学和物理方法所导人的基因效率低，自然表达也差。选择适当的受体细胞，也是为了导入基因能稳定高效的表达。骨髓作为受体细胞使用最多。反转录病毒载体介导基因，只能对分裂状态时的细胞进行传染，因此采取如 5—FU 处理，使细胞分裂增强，再用含有目的基因病毒颗粒传染可获较好效果。所以，对骨髓细胞培养、干细胞纯化、培养时使用造血因子等方法，可增加基因稳定高效表达。

2. 导入基因的安全性

基因治疗的安全性应确保不因导入外源目的基因而产生新的有害遗传变异，这是因为采用反转录病毒载体而引起的问题。因此，应构建相对安全的反转录病毒载体。至于引起插入突变可能失活一个重要基因，或更严重的激活一个原癌基因，这个问题的危险程度到底有多大目前仍不清楚，但至今的实践表明尚未见明显严重问题。为安全有效地进行基因治疗，任一方案的实施，都要根据严格的技术规程与标准，由有关的行政管理部门批准实施。与安全性相联系的就是生殖细胞基因治疗。虽然在人类尚未实施，但在动物实验已获成功，这就是转基因的动物出现。这一事实既给人类生殖细胞基因治疗带来了希望，同时也使人们耽心这种遗传特征的变化世代相传，将给人类带来的是福还是祸。因此，许多科学家不仅对此持慎重态度，还有的持反对态度，也就是基因治疗可能具有的潜在危险性

3. 免疫性

临床治疗有时需要多次操作，使机体产生免疫反应，排斥携带基因的病毒或靶细胞，给进一步治疗造成困难。为了减少免疫反应，有些研究者将一种基因组合到若干不同的腺病毒中，这样有可能避免免疫反应发生。另外，尽可能多地将与免疫有关的病毒基因删除也是解决问题的方法。

4. 伦理问题

对遗传病进行基因治疗要取得社会的理解与配合。为此，要宣传基因治疗的科学性与安全性以及对人类健康的重要性，以提高人们的认识，同时要建立并完善医疗法制与措施。

（五）基因治疗的现状与前景

人类细胞基因治疗的临床实验已经开始。进行基因治疗必须具备下列条件：①选择适当的疾病，并对其发病机理及相应基因的结构功能了解清楚；②纠正该病的基因已被克隆，并了解该基因表达与调控的机制与条件；③该基因具有适宜的受体细胞并能在体外有效表达；④具有安全有效的转移载体和方法，以及可供利用的动物模型。近三年来，已对若干人类单基因遗传病和肿瘤开展了临床的基因治疗。

1. 复合免疫缺陷综合征的基因治疗

1991 年美国批准了人类第一个对遗传病进行体细胞基因治疗的方案，即将腺苷脱氨酶（ADA）导人一个 4 岁患有严重复合免疫缺陷综合征（SCID）的女孩。采用的是反转录病毒介导的间接法，即用含有正常人腺苷脱氨酶基因的反转录病毒载体培养患儿的白细胞，并用白细胞介素 2（IL-2）刺激其增殖，经 10 天左右再经静泳输入患儿。大约 1～2 月治疗一次，8 个月后，患儿体内 ADA 水平达到正常值的 25%，未见明显副作用。此后又进行第 2 例治疗获得类似的效果。

2. 黑色素瘤的基因治疗

对肿瘤进行基因治疗是人们早已期望的事，在进行了多方面探索的基础上，发现了肿瘤浸润淋巴细胞（tumor infiltrating lymphocyte－TIL，即能在肿瘤部位持续存在而无副作用的一种淋巴细胞）在肿瘤治疗中的作用。于 1992 年实施了 TNF/肿瘤细胞和 IL-2/肿瘤细胞方案，即分别将 IL-2 基因肿瘤坏死因子（tumor necrosis ractor, TNF）基因导入取自患者自身并经培养的肿瘤细胞，再将这些培养后的肿瘤细胞注射至病人臀部，3 周后切除注射部位与其引流的淋巴结，在适合条件下培养 T 细胞，将扩增的 T 细胞与 IL-2 合并用于病人，结果 5 名黑色素瘤病人中 1 名肿瘤完全消退，2 名 90%的肿瘤消退，另 2 人在治疗后 9 个月死亡。由于携有 TNF 的 TIL 可积于肿瘤处，因而 TIL 的应用提高了对肿瘤的杀伤作用。

3. 其他遗传病的基因治疗

其他遗传病诸如白种人中常见的囊性纤维化的进展很快。对于 DMD 的基因治疗，由于有小鼠动物模型，也取得一定进展。例如 1993 年法国将 Ad－RSVmDys（腺病毒一罗斯病毒小肌营养不良蛋白基因重组体）注人小鼠肌内成功。即用腺病毒为载体，与小肌营养不良蛋白（minidystrophin）基因的 cDNA 重组，在 RSV 启动子启动下，作肌肉注射，证明可在 mdy 小鼠肌肉表达，此外，对一些遗传病如血友病，地中海贫血、高雪氏病等正在探索中。

我国复旦大学等单位对乙型血友病的基因治疗也进行了有意义的探索，他们在兔模型的基础上，将人第Ⅸ因子基因通过重组质粒（pcmvix）或重组反转录病毒（N2CMVIX）导人自体皮肤成纤维细胞，获得可喜的阶段性成果，相信不久的将来，基因治疗会在我国

取得成功。

4. 反义技术

又称反义寡核苷酸(antisense oligodeoxynucleotides)技术，是指利用人工合成的反义 RNA 和反义 DNA 来阻断基因的转录或复制，控制细胞生长在中间阶段，使编码蛋白质的基因能转录为 mRNA，因而不能翻译成相应的蛋白质，以达治疗某一疾病的目的，用反义 DNA 已对某些癌症进行临床试验。这类反义技术只能认为是一种从基因水平进行治疗的技术，它们以不同方式，在 DNA 复制、转录和翻译水平发挥作用(图 12－4)。由于它们的分子量低，故而有潜力进入靶细胞，但其临床稳定性、毒性、细胞通透性等各方面都需要进一步研究。

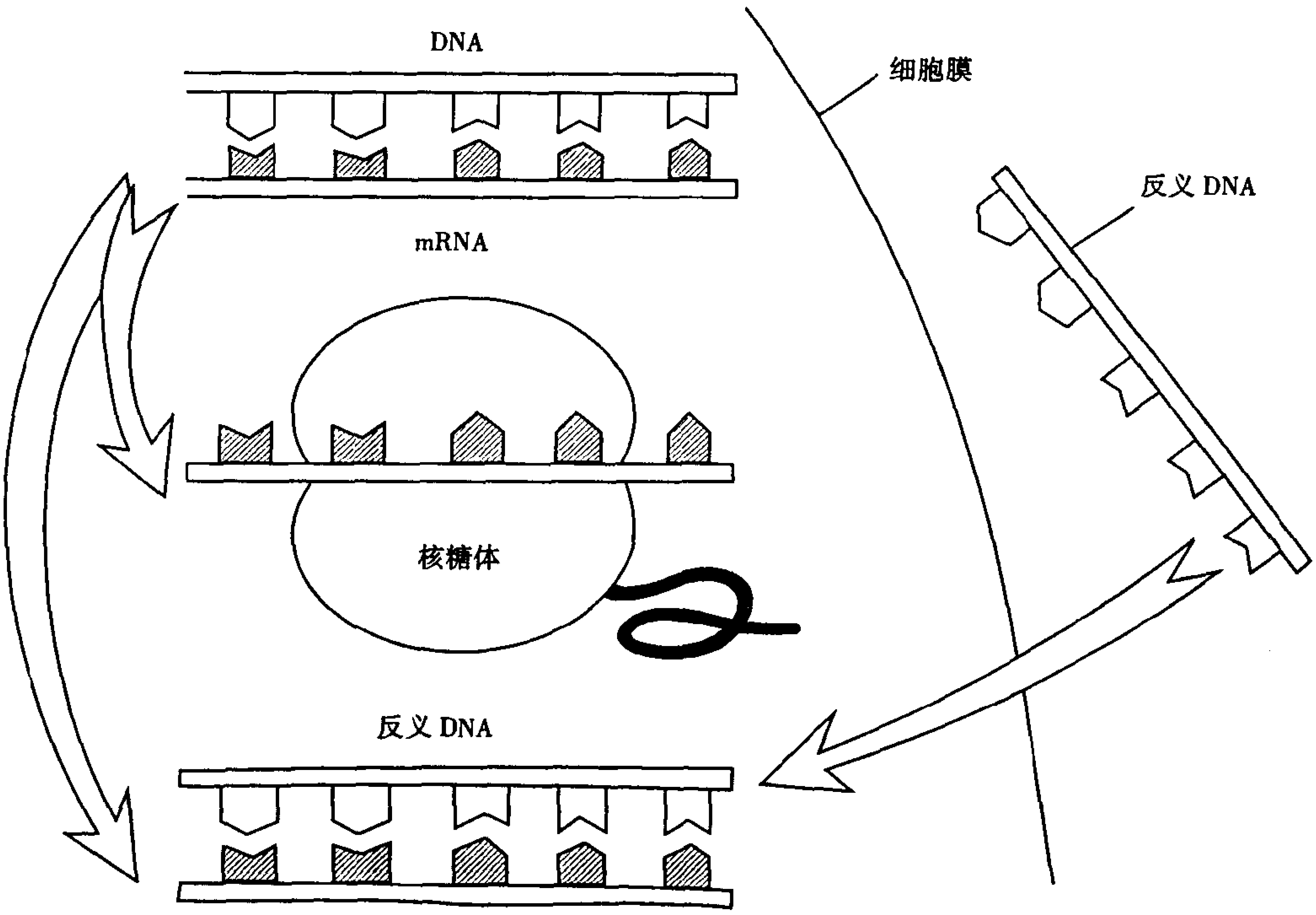


图 12－4　反义 DNA 示意图

5. 药物靶向治疗(drugs targeting)

此法机理可概括为病毒导向酶的药物前体治疗(virus directed enzyeme prodrug therapy，VDEPT)，即用反转录病毒载体的外源基因转移到细胞内. 该基因编码一种酶，此酶可将一种无害的药物前体转变为细胞毒素复合物。带有这一基因的病毒载体只在特殊组织或肿瘤细胞中而不在正常细胞中表达。例如，胞嘧啶脱氨酶(cytosine deaminase)可将无害的 5-氟胞嘧啶(5-fluorocytosine，5-FC)转变为细胞毒素 5-氟胞嘧啶(5-fluorocytosine，5-FC)。此病毒可感染正常细胞和癌细胞，但将该酶基因连接到一种“分子开关”后，则只能在肿瘤细胞中表达。Sikora 等设计一个“嵌合小基因(chimeric minigene)”，即将酶基因连接到 erbB2 基因启动子的下游，此启动子活性增强，使 erbB2 在乳腺癌细胞中过度表达。此时，药物 5-FC 注入细胞后即转变为 5-FU 而致癌细胞死亡。而当 5-FC 给

予含有此嵌合基因却无 erbB2 表达的细胞时，亦无药物前体活性(图 12—5)。这一基因治疗的新策略，有可能使人对肿瘤等不同疾病进行基因治疗。

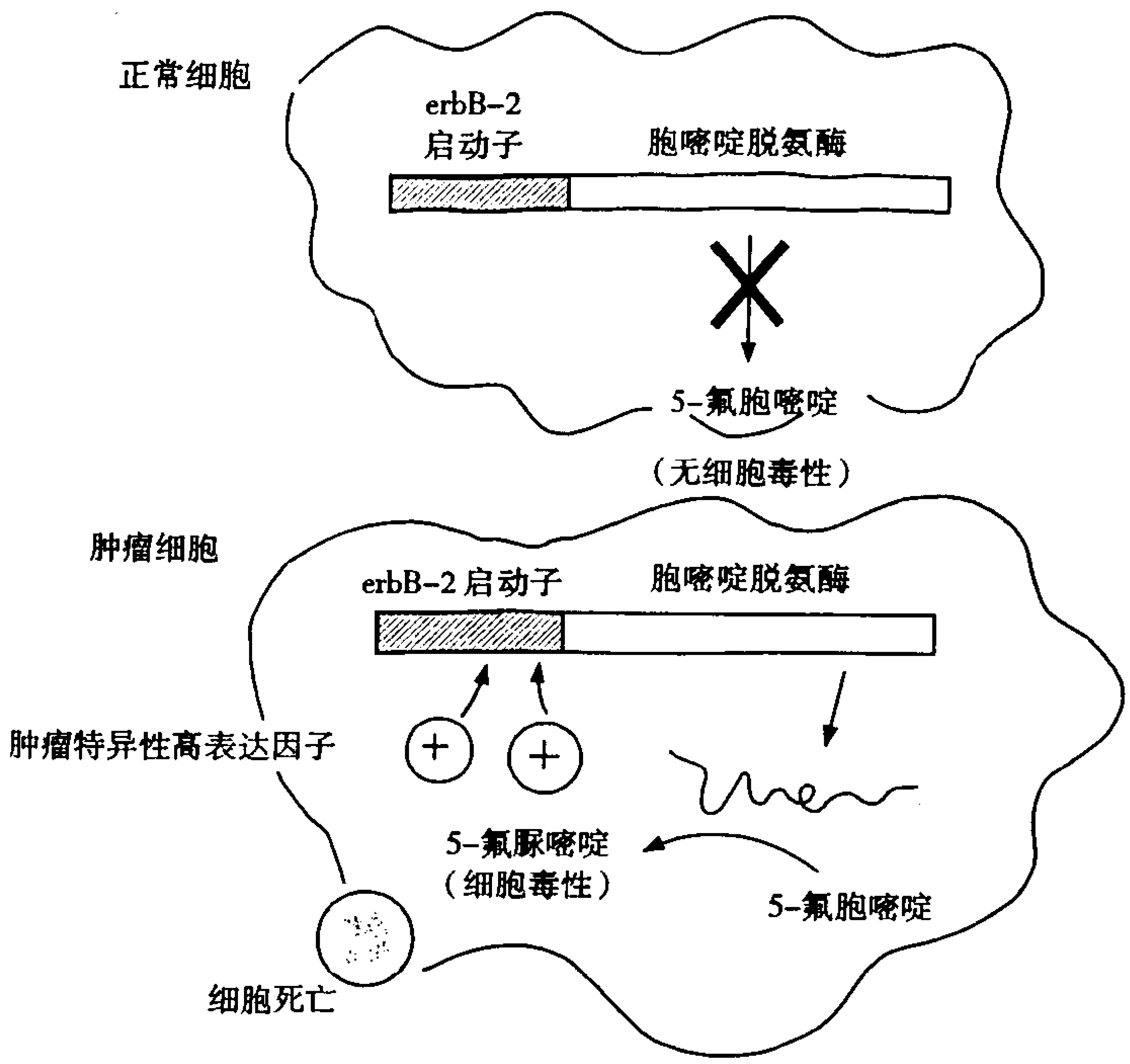


图 12—5　病毒导向酶前药物治疗示意图

目前已批准治疗的病例约 120 例，其中约 110 例为肿瘤，遗憾的是，除黑色素瘤有些苗头外，全都未能成功。治疗了 10 余例单基因病，除 ADA 缺乏症和乙型血友病有一定疗效外，其余都还在实验阶段。但人们再也不怀疑基因治疗不仅可能办到，而且指日可待。

第二节　遗传病的预防

遗传病的预防就是利用遗传学的理论和技术，防止遗传病的发生，也就是防止遗传病患儿出生。其预防主要注意下面几个环节：环境保护、遗传携带者的检出、遗传咨询、婚姻指导及选择性流产以及症状出现前的预防。

一、环 境 保 护

随着工农业生产的发展，环境污染与日俱增。大量废水、废气、废渣正严重威胁着人类健康，并已造成一定危害，因为环境污染不仅会直接引起一些严重的疾病，而且会造成人类的遗传物质的损害而影响下一代，造成严重后果。其危害主要有下述几个方面。

(1)诱发基因突变：能诱发基因突变的因素称诱变因素或诱变剂(mutagen)。除了电

离辐射有强烈的诱变作用外，食品工业中用以熏肉、熏鱼的着色剂、亚硝酸盐以及用于生产洗衣粉的乙烯亚胺类物质、农药中的除草剂，杀虫剂的砷制剂等都是一些诱变剂。

(2)诱发染色体畸变：可诱发染色体畸变的物质称染色体断裂剂(clastogen)，如上述乙烯亚胺；药物中的烷化剂如氮芥、环磷酰胺等。一些生物因素如病毒感染也可引起染色体畸变，应该特别注意的是电离辐射除具有诱变作用外，也是强烈的诱发染色体畸变的因素。

(3)诱发先天畸形：作用于发育中个体体细胞能产生畸形的物质称为致畸因子或致畸剂(teratogen)一般致畸因子在胚胎发育的第20～60天是对致畸因子的高度敏感期，此期应特别注意避免与致畸因子接触。致病因子虽已提到过很多，但有足够证据而公认的致畸因子并不多。例如较公认的致畸因子有：风疹病毒、巨细胞病毒、电离辐射、反应停等。

综上所述，环境污染造成的公害影响是严重而深远的。因此，做好“三废”的妥善处理，避免超剂量接触电离辐射、诱变剂、可致畸剂。

二、婚前检查

1. 婚前检查的意义

婚前检查是指男女青年在结婚登记之前接受的一次全面的、与婚育因素有关的健康检查。世界上有的国家早已将婚前检查作为法律规定下来，在欧美各国，婚前检查已普遍，我国母婴保健法对此也有明文规定。婚前检查对保障婚后家庭幸福，防止各种疾病特别是遗传病的传播和蔓延，促进优生，提高人口素质有着十分重要的意义。它有利于男女青年的健康和优生优育，通过婚前检查及对双方家族史的询问，可以发现一些不宜结婚、暂时不宜结婚，或婚后不宜或生育时必须进行产前诊断的疾病。同时，婚前检查能使结婚的育龄青年得到有关遗传病知识、优生知识等方面的指导，明确哪些情况下应限制生育，以防止遗传病患儿的出生；另外，婚前检查时，男女青年可以了解到性知识及受孕生理，以便选择最佳生育年龄和最佳受孕时机及避孕方法，做好计划生育，使婚后的生活更和谐。

2. 婚前检查的内容

(1)询问病史　询问双方以往的健康状况及患过哪些疾病，是否已治愈，直系亲属的主要病史，近亲结婚史等，最好能够向上追溯三代。重点查明有无遗传病史或遗传缺陷家族史、先天畸形、精神病、传染病等。对女方还要询问月经史。

(2)体检项目　①全身检查：包括身高、体重、血压、全身发育状况，重点查明心、肝、肺、肾等重要器官有无疾病，身体发育有无畸形，第二性征发育是否良好，精神、语言、行为有无异常。②生殖系统检查：重点检查影响婚育的生殖器情况，生殖器官有无缺陷、畸形及疾病。③实验室检查：血，尿常规，血型，肝功能，乙型肝炎表面抗原，胸透，白带检查，必要时做性病免疫学检查，结核杆菌、链球菌、染色体检查等。在检果中未发现异常者，医师将开具婚前检查证明，对不能结婚及应当暂缓结婚者，以及虽可结婚但婚后应有种种注意者，医生要分别加强宣传指导，讲清利害关系。对从事婚前检查的医生要有严格的要求，检查医生要依法办事，作风正派，医德高尚，检查中有关男女双方的性问题，医生应予以保密。

三、携带者检出

遗传携带者(genetic carrier)指表型正常,但带有致病遗传物质,能传递给后代使之患病的个体。一般包括:带有隐性致病基因的个体;带有平衡移位染色体的个体;带有显性致病基因而暂时表达正常的顿挫型或迟发外显者。携带者检出是指当某种遗传病在某一群体中发病率高,为了预防该病有群体中的发生,采用经济实用、准确可靠的方法在群体中进行筛查,筛出携带者后进行婚前指导,即可达到预期目的。其对遗传病的预防有积极意义,表现在:人群中许多隐性遗传病的发病率较低,但杂合子的比例却相当高,如遇到两个携带者婚配,及时检出这些隐性基因携带者,进行婚育指导,意义很大;染色体平衡移位者可有较大比例出生死胎或染色体异常患儿;对显性遗传病的携带者,如能及时检出,更可以预先控制发病的诱因或中间环节,防止发病或阻止病情进展,意义很大。

四、新生儿筛查

新生儿筛查(neonatal screening)是出生后预防和治疗某些遗传病的有效方法。一般采取脐血或足跟血的血纸片进行。选择的病种应考虑下列条件:发病率高;有致死、致畸、致愚、致残的严重后果;有较准确而实用的筛查方法;筛出的疾病有办法防治;符合经济效益。

五、症状出现前预防

有些遗传病常需在一定条件下才发病,例如家族性息肉,在中年以前常无不适,但到40~50岁时,则易发癌变;大多数红细胞G6PD缺乏症患者在服用抗疟药、解热止痛剂或进食蚕豆等之后才发生溶血。对诸如此类的遗传病,若能在其典型症状出现之前,尽早诊断,及时采取措施,则常可使患者终生保持表型正常。

对发病率高、危害大的遗传病进行群体普查(population screening)是症状出现前预防的重要手段。普查可以是全民性的,也可以是选择性的。前者适用于基因频率高的疾病,如地中海贫血,家族性甲状腺功能低下等。选择性普查常采用多种有关疾病联合进行检测,称为多病性普查技术(multidisease screening technigue)。这种普查方法多在新生儿中进行。

第三节 优生监护

一、优生的概念

优生的含义有两方面。一是采取保健措施,提高出生婴儿的素质;二是防止残疾儿的

出生。我因计划生育的发展,促进了优生学的发展,尤其是提出一对夫妇只生一个孩子以后,如何能生育一个身体健康,聪明伶俐的孩子,已成为人民群众的迫切愿望。

优生学是英国生物学家高尔顿于 1883 年提出的,其意思是反映"遗传健康"。现代概念是指应用遗传学的原理和方法,研究改善人类的遗传素质,提高人口质量的科学。优生学不仅与遗传学和医学关系密切,而且与社会学、伦理学、人口学、法学等也密切相关,是一门多学科相互渗透的综合性学科。

根据我国 1981 年提出"我国当前推出的优生学应当是广义的优生学"的概念,概括地说,就是优生优育,现在扩展为三优:即优生优育优教。

二、优生学的分类

1960 年,美国科学家斯特恩把优生学分为两类:即负优生学(negative eugenics)或预防优生学(preventive eugenics)和正优生学(positive eugenics)或演进优生学(progressive eugenics)。

1. 预防优生学

从社会、环境、医学等方面采取措施,预防遗传病和非遗传性先天残疾儿出生。例如优生立法,婚前检查,产前诊断,围产保健。遗传病和非遗传残疾调查等都是预防残疾儿出生的有效方法。预防优生适合我国国情,也是行之有效的方法。

2. 演进优生学

演进优生学也称积极优生学。即应用遗传学的理论与技术,使优质基因有更多的传递机会。目前采用的方法有:人工受精,试管婴儿,单性生殖。

三、优生学的内容

优生学不仅是自然科学问题,而且是社会科学问题。也就是说优生不仅要采取保健医疗措施,在每对夫妇个体生育水平上实现,而且要通过社会措施,在社会群体水平上实现。从而使人类、全社会的优生工作得到更深入可靠的实现。

从优生学角度来讲,残疾儿包括遗传病患者和非遗传性先天性残疾。引起人体先天残疾因素主要有两方面,即环境因素和遗传因素。环境因素如环境污染,特殊的地理环境条件(如缺碘,高氟等)。孕妇接触有害的化学物质、射线、放射性元素和服药不当等。因此,优生学研究的内容不仅包括遗传病和非遗传性先天残疾的预防,而且也包括如何提高出生儿素质。所以优生学的研究包括以下几个方面。

1. 基础优生学

从生物学和基础医学方面研究遗传病和非遗传性先天残疾发生的因素和机理。如人类遗传学、医学遗传学、畸胎学、毒理学、发育生物学等。

2. 社会优生学

从社会科学方面研究优生方法、优生政策,开展优生宣传教育。如社会学、人口学、法学、伦理学、优生系统管理等。

3. 临床优生学

研究优生的医疗保健措施。遗传病和非遗传性先天残疾的诊断、治疗、预防。高危家庭临护，防止残疾儿出生的技术问题，如产前诊断、绝育、选择性流产、围产期保健等。

4. 环境优生学

研究如何防止各种有害环境因素对母体、胎儿和人类健康的损害。特殊地理环境因素的有害作用和预防措施。

四、优生的方法

1. 正优生措施

包括增加有利表现型等位基因频率和促进有利表现型等到位基因组合办法两部分。

(1)人工授精　据记载，早在 18 世纪末就有使用人工提供精液做人工授精的报告，但是直到近年来才在国外普遍采用。人工授精是指将丈夫的精液用人工注射的方法注入女方生殖道，达到受精的目的，可用新鲜精液或液氮冷藏精液(可多次使用)。目前主要用于男性不育症，同时也用于男性患有显性遗传病者及夫妇同为隐性遗传病携带者，以及 R 血型不合者。如果要达到正优生学的目的，通常选用智力好，身体及外貌良好，本人及家庭均无遗传病者作为人工授精的供体，以达到减少遗传性疾病儿出生的目的。

(2)试管婴儿(test tube baby)　实际上这一名词并不确切，应改为体外受精及胚胎移植。即应用腹腔镜将已成熟的卵子从腹腔内取出，在体外与精子受精。当卵裂进行到 4～8细胞期时，将幼胚移植到子宫内，让其着床发育成胎儿。此法用以解决女性不育，特别是输卵管闭塞。将来如能满足胚胎在母体子宫发育的所有条件，有可能个体发育全过程均在体外进行，此时所育的婴儿才是真正的试管婴儿。如果早期胚胎移植入另一妇女子宫，则称为“代育妈妈”。由于激发排卵和受精卵数目有时可超过需要，于是出现了所谓冷冻卵子库和冷冻胚胎库技术。澳、英等国已育出冷冻胚胎婴儿。从 1978 年第一例“试管婴儿”报告以来，已有 1 000 多例问世，我国北京、湖南、广州都有“试管婴儿”诞生。试管婴儿必须与我国的优生法规接轨，才有可能健康发展。

(3)单性生殖　由于某些动物卵子未经受精，能自动发育为个体(自然单性生殖)，高等动物在体外也能诱发卵子发育成个体(人工单性生殖)，人们设想，人类如果实现单性生殖，可以避免男方致病基因传至后代，也是优生的一种手段。

(4)遗传工程　人们设想将来可将健康人胞核移植给遗传病女性患者的去核卵子中，甚至将正常基因转移到带有致病基因的卵细胞基因组中，达到治疗和优生的目的。这些想法虽然离现实尚远，但从技术上并非不能做到，主要考虑其实际效益。

2. 负优生措施

就是避免有遗传风险患儿的出生。我国婚姻法规定近亲不能婚配，这时减少遗传病患儿出生的重要措施；避免有遗传风险的夫妇生育。对各种可能出生单基因或多基因病的夫妇应采取绝育措施，或劝其必须作产前诊断；当有可能出生某些遗传病患儿的妇女怀孕时，应通过产前诊断措施行选择性流产或终止妊娠；提倡“适龄”生育。研究表明，年龄在 20 岁以下母亲所生的子女中，先天性畸形的发生率比 25～34 岁要高 50%，相反年龄

过大也不利于优生，40 岁以上母亲所生的子女，先天性畸形比 25～34 岁高 16 倍之多。故应提倡适龄生育。

3. 一般措施

蛋白质、脂肪、碳水化合物、无机盐、微量元素和维生素与胚胎发育、胎儿生长密切相关，若供应不当，除引起营养缺乏和营养过剩外，还会影响人的生殖功能，影响胚胎的正常发育或诱发畸形；孕妇在怀孕期特别是怀孕的早期，应避免接触环境中各种有害物质，如电离辐射、贡、铅等。此外，不适当地使用药物，被寄生虫、病毒感染，酗酒和吸烟等不良行为都会对胎儿产生不良影响；现代医学证明，人类的精神状况将影响机体的生理过程，有意识和无意识的心理活动如情绪、思维、记忆、想象等都能影响机体内部平衡及适应能力，故孕妇应保持安静愉快的心情；胎教是优生的一个重要内容，能帮助年轻夫妇实现拥有一个聪明、健康孩子的心愿。胎儿具有听、视、皮肤感觉等功能，接受过胎教的孩子其健康、智力水平明显高于未接受过胎教的孩子。胎教时要根据胎儿生长发育的规律，施以不同的胎教内容，如音乐胎教、语言胎教、抚摸胎教、环境胎教和学习胎教等。

思 考 题

1. 遗传病治疗的原则是什么？主要有哪些方法？
2. 说出遗传病的预防措施有哪些？
3. 婚前检查的意义是什么？
4. 什么是优生？优生的措施有哪些？

（廖云姣）